

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Behr

HAMSTR
HYPOXIA AS METABOLIC SYNDROME TREATMENT

-

**Randomisierte Kontrollierte Doppelblindstudie zur
Verbesserung von Risikofaktoren (Übergewicht) bei Patienten
mit Metabolischem Syndrom in hypobarer Hypoxie.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Andreas Beatus Buchzik
aus Filderstadt

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Fischer

Mitberichterstatterinnen: Prof. Dr. Angela Schuh

Prof. Dr. Susanna Hofmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2019

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	8
1. Einleitung.....	10
2. Stand der Forschung.....	11
2.1 Metabolisches Syndrom im Kontext mit Hypobarer Hypoxie	11
2.1.1 Definition	11
2.1.2 Epidemiologie.....	12
2.1.3 Ätiologie & Pathologie.....	12
2.1.4 Komplikationen & Komorbiditäten.....	13
2.1.5 Therapie.....	13
2.2 Stoffwechselveränderungen des Metabolischen Syndroms	
in hypobarer Hypoxie.....	14
2.3 Physiologische & physikalische Veränderungen in hypobarer Hypoxie.....	14
2.3.1 Definition Höhe.....	14
2.3.2 Physikalische Veränderungen der Druckverhältnisse in der Höhe.....	14
2.3.3 Hypoxie & Gewicht.....	15
2.3.4 Akute und chronische Veränderungen des Cholesterins.....	16
2.3.5 Akute und chronische Veränderungen der Atemregulation.....	16
2.3.6 Akute und chronische Veränderungen der kardialen Funktionen.....	17
2.3.7 Akute und chronische Veränderungen von Leptin, Ghrelin, HIF-1 α ,	
Insulin und Adrenalin.....	18
2.3.8 Höhenkrankheit / Acute Mountain Sickness Syndrom (AMS).....	20
2.3.9 Akklimatisation.....	20
3. Zielstellung.....	22
4. Methoden und Material.....	23

4.1 Studiendesign.....	23
4.2 Studienpopulation.....	24
4.2.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	24
4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
4.2.3 Kontrollgruppe.....	25
4.3 Untersuchungen.....	25
4.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	25
4.3.2 Anthropometrie.....	26
4.3.3 Ruhe-EKG.....	26
4.3.4 Blutabnahme.....	26
4.3.5 6-min-Gehtest.....	26
4.3.6 Langzeit-Blutdruckmessung.....	26
4.3.7 Blutgasanalyse.....	26
4.3.8 Ruhe-Blutdruckmessung.....	26
4.3.9 Höhenkrankheit/Acute Mountain Sickness Score (AMS).....	27
4.3.10 Depression Scale.....	27
4.4 Materialien.....	27
4.4.1 Sauerstoffgenerator.....	27
4.4.2 24h-Blutdruck-Messgerät.....	27
4.4.3 Waage.....	27
4.4.4 Labor – Kits zur Bestimmung von Hormonen.....	27
5. Projektablauf.....	29
5.1 Projektdauer.....	29
5.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer.....	29
5.3 Genereller Ablauf der Studie.....	29
5.4 Verblindung der Patienten.....	31
5.5 Besonderheiten am Stilfserjoch, Norditalien.....	31
6. Biometrische Planung und Auswertung.....	33
6.1 Fallzahlkalkulation.....	33

6.2 Auswertungsmethoden.....	33
6.3 Statistische Tests.....	34
7. Ergebnisse.....	35
7.1 Körpergewicht.....	36
7.2 Cholesterin.....	38
7.3 Blutzucker.....	39
7.4 Biochemische Messungen.....	39
7.5 AMS score (Lake Louise Scoring System).....	42
7.6 Daten aus der Talmessung/Nachuntersuchungen.....	43
8. Diskussion.....	44
8.1 Methodik.....	44
8.1.1 Verblindung.....	44
8.1.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer.....	44
8.1.3 Anamnesegespräch und Voruntersuchung.....	45
8.1.4 Kapilläre Sauerstoffsättigung und Herzfrequenzmessung.....	46
8.1.5 Probandensicherheit.....	46
8.1.6 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score.....	46
8.1.7 Auswertung der Studiendaten.....	46
8.1.8 Nachuntersuchung.....	47
8.1.9 Leptin/Ghrelin Kits.....	47
8.2 Hinweise auf Höhenkrankheit.....	47
8.3 Gewichtsveränderung.....	47
8.4 Leptin.....	49
8.5 Ghrelin.....	50
8.6 Lungenfunktion.....	51
8.7 Glucose & Insulin.....	51
8.8 Cholesterin.....	52

8.9 Zusammenfassung.....	53
9. Ausblick.....	54
Beschreibung der Variablen.....	55
Abbildungsverzeichnis.....	57
Tabellenverzeichnis.....	58
Literaturverzeichnis.....	59
Anhang	
A. Probandeninformation.....	63
B. Infoblatt Proband.....	71
C. Studienprotokoll.....	73
D. Beispiel eines Messtages auf dem Stilsferjoch, Norditalien.....	86
E. Mediale Öffentlichkeitsarbeit.....	88
F. Beteiligte Firmen.....	89
G. Kongressteilnahmen & Preise.....	90
Danksagung.....	91
Eidesstattliche Versicherung.....	92

Zusammenfassung

Das Metabolische Syndrom mit den Hauptrisikofaktoren Hypertonus und Übergewicht betrifft weltweit 25% der erwachsenen Bevölkerung. Die Welt Gesundheits-Organisation (WHO) spricht global von mehr als 400 Millionen erwachsenen Übergewichtigen.

Ziel der Studie ist die Untersuchung des Effekts der chronischen Hypoxie auf Patienten mit Metabolischem Syndrom. 20 Patienten verbrachten dafür im Rahmen unserer Studie eine Woche in einem Hotel auf dem Stilfserjoch in Norditalien (2760m ü NN) und wurden dabei untersucht, beobachtet und betreut.

Einen positiven Effekt eines Aufenthaltes in hypobarer Hypoxie auf Körpergewicht und Blutdruck beschrieben bereits mehrere Studien. Mögliche Faktoren könnten neben der hypobaren Hypoxie eine gesteigerte körperliche Aktivität bzw. andere veränderte Lebensartumstände sein. Diese Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie ist die erste in dieser Art weltweit und zielt darauf hin ab, diese genannten Effekten bei adipösen Probanden in großer Höhe klar zu unterscheiden. Die Verblindung führten wir mit Sauerstoffbrillen, die jeder Proband trug, durch. Dabei kam bei der Hälfte der Probanden nur Umgebungsluft aus „Sauerstoffflaschen“, bei der anderen Hälfte wurde die reduzierte Sauerstoffsättigung durch Sauerstoffzugabe wieder so ausgeglichen, dass das Niveau wie in München herrschte. Hierfür untersuchten wir männliche, adipöse Probanden mit den folgenden Kriterien: Alter $60,7 \pm 5,9$ Jahre, BMI $33,6 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$. Um störende Faktoren als eine Auswirkung des Placebo-Effekts zu vermeiden, erhielten 10 Probanden verblindet zusätzlichen Sauerstoff, wohingegen die restlichen 10 Studienteilnehmer normale Luft aus den Bergen einatmeten. Im Rahmen der Studie bekamen die Probanden der Kontroll- und auch der Interventionsgruppe (Verumgruppe) eine vergleichbare Menge an ausgewogener Ernährung ohne spezielle Diätvorgaben. Wir dokumentierten deren individuelles Körpergewicht, objektive Aktivitätsparameter, metabolische und kardiovaskuläre Parameter, führten Messungen per Blut-Gas-Analyse durch, bestimmten Leptin, Ghrelin und den Hypoxia-inducible-Factor (HIF1a) in Tal-Höhe (München, 530m, Zeitpunkt D1) am Anfang (D7) und am Ende der Studie (D14) in den Bergen sowie 4 Wochen später (D42), nachdem wieder alle auf Talhöhe waren. Als Ergebnis der Studie konnten wir feststellen, dass die Verumgruppe innerhalb von 7 Tagen $0,6 \pm 0,1 \text{ Kg}$

abnahm, die Kontrollgruppe wiederum 1.4 ± 0.6 Kg im gleichen Zeitraum zunahm. Vier Wochen nach dem Bergaufenthalt reduzierte sich das Gewicht der Verumgruppe nochmals um 1.8 ± 0.5 Kg. Zum Zeitpunkt D14 war die Wachstumsrate des basalen Leptins mit 4.5% signifikant erhöht, das absolute Leptin zeigte keine deutliche Veränderung. HIF-1a und Ghrelin zeigten keine signifikante Differenz.

Die Auswertung der Studie bestätigt die Hypothese, dass hypobare Hypoxie das Körpergewicht in der Höhe reduzieren kann. Eine signifikante Differenz in dem gemessenen Hormon Leptin konnte gezeigt werden. Diese Studie zeigt deutlich, dass hypobare Hypoxie eine Hauptrolle in der Reduktion von Risikofaktoren für ein sich entwickelndes Metabolisches Syndrom spielt.

1. Einleitung

Ein Höhengaufenthalt in hypobarer Hypoxie kann für Patienten mit Metabolischem Syndrom möglicherweise nicht nur negative Effekte (vorübergehender Blutdruckanstieg, Hyperventilation), sondern auch positive Auswirkungen haben. Neben den Vorteilen für das psychische Wohlergehen kann es wohl auch zu einem Nutzen für das physiologische Gleichgewicht führen. Gerade in Süddeutschland profitiert der Großteil der Bevölkerung von der Nähe zu den Bergen, welche ohne große Mühe oder gar Anstrengung zu erreichen sind. Dies hat wiederum zur Folge, dass auch vermehrt jene Personen in alpine Höhenlagen kommen, denen aufgrund körperlicher Einschränkungen durch Erkrankungen oder Behinderungen oft ein Aufstieg verwehrt war. Bisher wurden Aufenthalte in den Bergen meist als Urlaub oder sportliche Aktivität wie z.B. Wandern oder Ski fahren betrachtet. Abgesehen hiervon zeigt sich in der Fachliteratur ein weiterer und gewissermaßen bedeutsamer dritter Grund auf, warum man sich in höhere Lagen begeben sollte. Denn es zeigt sich, dass man durch die physiologischen und physikalischen Veränderungen auf >2000m ü. d. Meeresspiegel auch pathologische Veränderungen im menschlichen Körper hervorrufen kann. Dabei scheint eine körperliche Aktivität, wie von vielen vermutet, nicht die alleinige Ursache zu sein.

Übergewicht ist ein großes Gesundheitsproblem weltweit. Es ist Hauptrisikofaktor für eine große Anzahl an chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel das Metabolische Syndrom mit den Symptomen der Hypertonie, erhöhter Cholesterin- sowie erniedrigter HDL-Werten und Diabetes Typ II. Aufgrund der hohen weltweiten Inzidenz und deren Folgen müssen neue Herangehensweisen gefunden werden, um das Gewichtsproblem zu lösen.

In Folge dessen beschäftigt sich diese Dissertation mit den Studienkriterien Gewichtsveränderung, hormonelle Veränderungen und dem Fettstoffwechsel.

Das Kriterium Hypertonie wird in einer getrennten Dissertation bearbeitet.

2. Stand der Forschung

2.1 Metabolisches Syndrom im Kontext mit Hypobarer Hypoxie

2.1.1 Definition

Das Metabolische Syndrom, im anderen Sprachgebrauch auch als Insulinresistenzsyndrom bzw. „Syndrom X“ bezeichnet, umfasst vier große Grunderkrankungen, die bei einem Patienten gleichzeitig festzustellen sind. Seit 1999 wurden verschiedene Definitionen aufgestellt, in welchen die Prävalenz des Metabolischen Syndroms jeweils variiert. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eine Arbeitsdefinition erstellt, die im Laufe der Jahre verfeinert wurde [40]. Die „European Group for the study of Insulin resistance“ (EGIR), die NCEP ATP III und die American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute AHA/NHLBI stellten eigene Kriterien auf [40, 41]. Eine letztlich allgemein akzeptierte Definition wurde von der International Diabetes Federation (IDF) im Jahr 2004 herausgegeben (siehe Tabelle 3.1 weiter unten). Dementsprechend gelten ein erhöhtes stammbetontes Körpergewicht, erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin, ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine arterielle Hypertonie als wichtige Faktoren [40, 42, 43].

Kriterien des Metabolischen Syndroms, International Diabetes Federation (IDF, 2004)

● Stammbetonte Adipositas (erhöhter Taillenumfang: europäische Männer $\geq 94\text{cm}$, europäische Frauen $\geq 80\text{cm}$)
● Erhöhte Triglyzeride ($>150\text{mg/dl}$ bzw. $\geq 1.7\text{mmol/l}$ oder eine Behandlung wegen erhöhter Triglyzeride)
● Erniedrigtes HDL-Cholesterin ($<40\text{mg/dl}$ bzw. $<1.03\text{ mmol/l}$ bei Männern oder $<50\text{mg/dl}$ bzw. $<1.29\text{ mmol/l}$ bei Frauen oder Behandlung wegen niedrigem HDL-Cholesterin)
● Arterielle Hypertonie (systolisch: $\geq 130\text{mmHg}$, diastolisch: $\geq 85\text{mmHg}$ oder Behandlung wegen diagnostizierter Hypertonie)
● Glukoseintoleranz (Nüchternglukose $\geq 100\text{mg/dl}$ bzw. $\geq 5.6\text{mmol/l}$ oder bekannter Typ 2-Diabetes mellitus). Bei $\geq 100\text{ mg/dl}$ bzw. 5.6mmol/l ist ein oraler Glukosetoleranztest zu empfehlen, aber nicht notwendig um Syndrom zu bestätigen.

Tabelle 2.1 – Kriterien des Metabolischen Syndroms

2.1.2 Epidemiologie

Sir George Alberti et al [44] beschrieb im Auftrag der IDF, dass ungefähr 20-25 Prozent der erwachsenen Weltbevölkerung am Metabolischen Syndrom leiden und, dass Personen dieser Risikogruppe zweimal so häufig an einem Herzinfarkt versterben als Personen ohne Metabolischen Syndroms. Des Weiteren besitzen Menschen mit Metabolischen Syndrom ein fünffach höheres Risiko einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln [44]. Für das weltweite Vorkommen von Diabetes nennt die WHO eine Zahl von ca. 171 Millionen erkrankten Menschen im Jahr 2000 und prognostiziert einen Anstieg auf 366 Millionen im Jahr 2030 [45]. Hierbei ist zu beachten, dass diese Zahlen ausdrücklich nur geschätzt sind und von Literaturquelle zu Literaturquelle variieren.

2.1.3 Ätiologie & Pathologie

Als Ursache des Metabolischen Syndroms könnte eine periphere Insulinresistenz als Defekt zu Grunde liegen. Eine damit verbundene Hyperinsulinämie, welche langfristig zu einer Down-Regulation der Insulinrezeptoren führt, kann in Folge dessen als Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet werden. A. Wirth et al beschreibt in einer seiner Studien, dass übergewichtige Menschen nicht nur eine erhöhte Fettmasse, sondern auch eine erhöhte Muskelmasse haben, welche einen erhöhten Sauerstoffverbrauch mit einhergehender erhöhter Herzzeitvolumina ausgleichen [46]. Hierbei nennt man die Kombination aus den bereits erwähnten Risikofaktoren von erhöhten Triglyzeriden und erniedrigten Konzentrationen an HDL-Cholesterin eine atherogene Dyslipidämie. Des Weiteren gehen mit diesem Krankheitsbild häufig erhöhte Werte an LDL-Cholesterin einher, alle zusammen können eine Arteriosklerose hervorrufen. Diese führt zur Ablagerung von Fett, Bindegewebe, Thromben und Kalk in den Blutgefäßen und kann diese verhärten. Das Metabolische Syndrom stellt ebenso wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertonie Risikofaktoren der Arteriosklerose dar, welche durch den Menschen beeinflusst und verringert werden können.

2.1.4 Komplikationen & Komorbiditäten

Die Rate an Komplikationen und Komorbiditäten, die mit dem Krankheitsbild eines Metabolischen Syndroms einhergehen, ist groß und vielfältig. Erwähnenswert ist hierbei zunächst, wie bereits im Punkt „3.2. Epidemiologie“ beschrieben, die erhöhte Mortalität. Als Folgeerkrankungen können hierbei beispielsweise Schlaganfälle, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und eine Niereninsuffizienz auftreten. Neben den Komorbiditäten und Folgeerkrankungen wurde zudem ein reduziertes allgemeines Befinden der betroffenen Patienten beobachtet.

2.1.5 Therapie

„Therapeutische Grundlage beim Metabolischen Syndrom ist eine intensive Änderung des Lebensstils („lifestyle intervention“); hierbei stehen die Verminderung des Körpergewichts, eine angepasste Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund“ (zitiert aus: [43], Seite 609, „Typ-2-Diabetes beim Metabolischen Syndrom). Des Weiteren sollten alle kardiovaskulären Risikofaktoren zusätzlich behandelt werden, falls durch eine Lebensstiländerung nur eine unzureichende Besserung erfolgt. Eine Hypertriglyzeridämie wird mit lipidsenkenden Medikamenten, beispielsweise Statinen behandelt [43]. Auf die detaillierte Therapie eines Diabetes bzw. einer Hypertonie wird an dieser Stelle verzichtet und auf einschlägige Lehrbücher verwiesen. Es ist anzunehmen, dass ein einfacher verlängerter Aufenthalt unter hypobarer Hypoxie die Stoffwechselsituation von Patienten mit Metabolischem Syndrom verbessert. Die meisten bisher veröffentlichten Studien legten ihren Fokus fast ausnahmslos auf Athleten sowie Normalgewichtige, so dass die Studiendaten nicht einfach eins zu eins mit Übergewichtigen zu vergleichen sind. Dazu kommt, dass viele Studien auf Höhen über 3300m ü. d. Meeresspiegel durchgeführt wurden, welche bei meist untrainierten, übergewichtigen Personen zu gesundheitlichen Problem wie beispielsweise einer schweren Hypoxämie führen können.

2.2 Stoffwechseleränderungen des Metabolischen Syndroms in hypobarer Hypoxie

Alle fünf bzw. sechs Kriterien des Metabolischen Syndroms scheinen durch hypobare Hypoxie modulierbar zu sein. Neben den Herzkreislaufparametern, die an dieser Stelle nicht näher beschrieben werden sollen, zeichnet sich eine Reduktion des Gesamt-Cholesterins, des Körpergewichts und eine Verbesserung des HDL-Cholesterins ab (siehe weiter unten folgende Punkte mit Literaturangaben). Zusätzlich scheint es zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes des Diabetes mellitus Typ 2 zu kommen, welche sich wohl auf die Stoffwechseleränderungen während eines Höhenaufenthaltes begründet. Die exakte Ausarbeitung der Ursachen und möglicher Ansatzpunkte ist Teil dieser Dissertation.

2.3 Physiologische & physikalische Veränderungen unter hypobarer Hypoxie (Höhenaufenthalt)

2.3.1 Definition Höhe

Bis heute existiert noch keine einheitliche wissenschaftliche Definition des Begriffs Höhe, sodass in diesem Manuskript die Definition von Pollard und Murdoch verwendet wird. Laut dieser Definition werden die Lagen von über 2500m über dem Meeresspiegel (NN) als Höhe bezeichnet. Bereits ab mittleren Höhen von 1500m bis 2500m ü NN kommt es zu physiologischen Reaktionen auf die hypobare Hypoxie sowie vereinzelt auch zu Symptomen der Höhenkrankheit. Die Daten dieser Studie wurden in einer Höhenlage von 2760m erhoben, daher wird auf sehr große Höhen (3500m bis 5800m ü NN) und extreme Höhen (> 5800m ü NN) hier nicht näher eingegangen [48].

2.3.2 Physikalische Veränderung der Druckverhältnisse in der Höhe

Unter Standardbedingungen beträgt der Luftdruck auf Meereshöhe 760mmHg, welcher sich jedoch mit zunehmender Höhe verringert. Zudem reduziert sich mit steigender Höhe auch die Temperatur und die Luftfeuchtigkeit. Man kann daher davon ausgehen, dass sich bis zu einer Höhe von 11 Km ü NN (Normalnull) eine Temperaturabnahme von 6,5°C pro Kilometer ergibt. Daraus ergibt sich ebenfalls eine Abnahme von 1°C pro ungefähr 150m Höhenunterschied. Mit einer Reduktion der Temperatur geht auch eine Reduktion der Luftfeuchtigkeit einher, da wärmere Gase mit mehr Wasserdampf auf gesättigt werden können. Bei einer Höhe von 2760m ü. NN auf dem Stilsferjoch ergibt sich ein Barometerdruck von ca. 542mmHg bzw. 723 hPa. Mit jedem Atemzug wird das eingeatmete Gas mit Wasserdampf auf gesättigt und auf 37°C erwärmt. Dieser Wasserdruck beträgt bei 37°C, unabhängig von der Höhe, 47mmHg. Da der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck (p_{iO_2}) einen konstanten Anteil (20,94%) des atmosphärischen Drucks (pa) abzüglich des Wasserdrucks beträgt, ergibt sich für p_{iO_2} in etwa:

$$p_{iO_2} = 0,2094 \times (pa - 47 \text{ mmHg}) \text{ [47]}$$

Bei einer Höhe von 520m ü NN (München) beträgt der p_{iO_2} also etwa 137 mmHg und für 2750m ü NN 0 (Stilsferjoch) circa 103mmHg.¹

¹gerundete Werte bei Luftdruck München pa = 700 mmHg und Luftdruck Stilsferjoch pa = 542 mmHg

Der alveoläre O₂-Partialdruck (p_{AO_2}) kann nicht direkt gemessen werden. Nach der Alveolargasgleichung kann er aber berechnet werden:

$$p_{AO_2} = (PB - 47^*) FiO_2 - (paCO_2/RQ)$$

Erläuterung: PB = Barometerdruck, *pH₂O bei 37°C = 47 mmHg;

RQ (Resp. Quotient) in Ruhe; FiO_2 = O₂-Konzentration der

Inspirationsluft als Fraktion von 1 = 0,21; p_{ACO_2} = p_{ACO_2}

(Aus *Alpin- und Höhenmedizin*, Springer Verlag, 2015)

2.3.3 Hypoxie & Gewicht

Im Rahmen der Studie von Lippl et al hat sich gezeigt, dass hypobare Hypoxie während einem sieben tägigen Höhengaufenthalt ursächlich für einen Gewichtsverlust bei Probanden mit und ohne Vorerkrankungen ist [1]. Der Aufenthalt fand auf 2200m statt und beinhaltete eine Verumgruppe. Die Gewichtsreduktion belief sich dabei auf bis zu 2,2% [2]. Ge et al untersuchten in ihrer Studie [2] Bergarbeiter in einer ähnlichen Altersgruppe, sodass die Probandengruppen altersmäßig übereinstimmten (32±6). Auch hier konnte ein Gewichtsverlust festgestellt werden. Die Ursachen der Auswirkungen der Studien auf das Krankheitsbild bei dieser sowie bei allen anderen bisher durchgeführten Studien können vielfältiger Art sein und es ist bisher noch nicht endgültig geklärt, ob eine reduzierte Einnahme an Kalorien aufgrund geringeren Appetits [3], eine verstärkte Körperaktivität [4, 5] oder die alleinige Hypoxie mit darauffolgender hormoneller Änderung Grund für die Abnahme des Gewichts ist. Im Gegensatz dazu zeigte uns Butterfield, G.E., dass eine erhöhte Basal Metabolic Rate (BMR) durch erhöhte Nahrungsaufnahme zum Teil ausgeglichen werden kann [11]. Man geht davon aus, dass eine Gewichtsreduktion auf Grund eines Höhengaufenthalts mit veränderten Werten der BMR einhergeht [10]. Zusätzlich zu diesen Studien zeigt sich auch, dass eine Mangelernährung bedingt durch eine schlechte Verfügbarkeit von frischem Essen (Obst, Gemüse) zu Veränderungen im Stoffwechsel führt [31]. Laut der Studie sind Ergebnisse sowohl vom Geschlecht als auch von der genetischen Vielfalt abhängig und es scheint von Bedeutung zu sein, wie effektiv man sich akklimatisiert, wie lange man sich in extremen Höhen aufhält und wie ausgeglichen die Nahrungsaufnahme erfolgt [27]. Zuletzt veröffentlichte L. Hobbins et al [54] eine umfassende Metaanalyse des Einflusses von normobarer hypoxischer Konditionierung auf die Faktoren Gewicht und Herz-Kreislauf-System. Dabei unterschieden sie in den durchgeführten Studien der Jahre 2000 bis 2017 zwischen aktivem und passivem Einfluss von Hypoxie auf die Entwicklung des Körpergewichts. Sie stellten dabei fest, dass es bei aktivem Training unter Hypoxie im Durchschnitt zu einer Reduktion des Körpergewichts von ca. -4% bis -2% bei Tieren und Menschen kommt.

2.3.4 Akute und chronische Veränderungen des Cholesterins

Tin'kov AN und Aksenov VA konnten in ihrer Studie über den Einfluss von hypobarer Hypoxie auf Blutfett-Konzentrationen eine Reduktion des Cholesterin-Spiegels bei Patienten mit koronarer Herzinsuffizienz nachweisen [34]. 46 Probanden mit intermittierender Hypoxie wurden mit mehreren Follow-Ups bis zu 10 Monate lang beobachtet. Hierbei reduzierte sich das Cholesterin nach einem Aufenthalt in einer Unterdruckkammer um 7% und nach 3 bzw. 6 Monaten um insgesamt sogar 9%. Zudem konnte eine Steigerung des HDLs, langfristig nach 6 Monaten, bestimmt werden. Schobersberger et al beschreibt in einer klinischen Studie [35] eine Verbesserung aller Schlüsselfaktoren des Metabolischen Syndroms während eines Wanderaufenthalts auf

1700m von 3 Wochen mit einer Teilnehmerzahl von 71. Eine Gruppe davon befand sich auf 1700m NN, die andere auf 200m ü. NN. Dabei konnte zwischen den zwei Probandengruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Laborwerte des Körpergewichtes, des Körperfetts, der Glukose, dem Gesamt-Cholesterin, dem LDL-Cholesterin und der Werte des systolischen sowie diastolischen Blutdrucks festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag in der Versuchshöhe. Zudem konnte in einer weiteren Laborstudie mit Mäusen nach 35 Tagen zeitweiliger Hypoxie eine Reduktion des braunen, adipösen Fettgewebes festgestellt werden [33]. Bezüglich der Triglyzeride und Cholesterin Levels zeigten L. Hobbins et al [54] in ihrer Metaanalyse keine eindeutigen Ergebnisse im positiven oder negativen Sinne.

2.3.5 Akute und chronische Veränderungen der Atemregulation

Im Atemzentrum der Medulla oblongata reagieren Chemorezeptoren auf eine Veränderung des pH-Werts und des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (paCO_2). Der Atemantrieb und das Atemminutenvolumen werden vor allem durch eine Azidose (Zunahme der H^+ -Ionenkonzentration) sowie durch eine Hyperkapnie (Anstieg paCO_2) gesteigert.

Während der akuten Aussetzung des Körpers der Höhenhypoxie wird der Atemantrieb primär durch periphere Chemorezeptoren getriggert. Anders ist dies jedoch bei chronisch respiratorischen Veränderungen, bei denen vor allem Adaptations- und renale Mechanismen der Kompensation aktiviert werden. Die sogenannte „hypoxic ventilatory response“ (HVR) führt unter hypobaren Hypoxie-Bedingungen zu einer respiratorischen Alkalose, welche zu einem Abfall des paCO_2 und zu einem Anstieg des pH-Werts führt. Dies wiederum resultiert in einer zerebralen Vasodilatation, welche eine Erklärung für mögliche Kopfschmerzen im Rahmen der AMS (siehe 3.7.3 Höhenkrankheit / Acute Mountain Sickness (AMS)) sein könnte. Auch andere Faktoren wie beispielsweise der aktuelle Hormonstatus (Schilddrüsenhormone, Progesteron und Katecholamine), eingenommene Medikamente mit dämpfender Nebenwirkung (z.B. Schlafmittel, Antidepressiva, usw.), Körpertemperatur sowie auch Schmerz, Stress oder Alkohol können die Atemregulation ebenfalls beeinflussen.

Vor allem sehr Stoffwechsel aktive Organe des Körpers, wie zum Beispiel das Gehirn oder auch der Herzmuskel, können sowohl eine akute als auch eine längere Exposition in Hypoxämie nur begrenzt ohne Schäden überdauern. Dauerhafte zelluläre Messsensoren passen die respiratorische Funktion dem aktuellen arteriellen (paO_2) und dem alveolären Sauerstoffpartialdruck (pAO_2) an. Der paO_2 über Sensoren der Halsschlagader (Glomus caroticum) und am Aortenbogen (Glomus aorticum) registriert und bildet somit die wichtigste Messung für die Sauerstoffsättigung des Blutes.

Zusätzlich stellen periphere Chemorezeptoren sowohl eine Regulationsfunktion der Atemfrequenz und -tiefe als auch in geringem Maße der Herzfrequenz reflektorisch dar. Ihre Impulse werden vorwiegend über thorakale und zervikale Leitungsbahnen des N.

Vagus (X) und des N. glossopharyngeus (IX) geleitet [51] und spielen somit eine Rolle bei adipösen Menschen.

2.3.6 Akute und chronische Veränderungen der kardialen Funktionen

Schnelle Höhenänderungen gehen in der Regel mit einer Steigerung der Pulsfrequenz, des systolischen Blutdrucks sowie des Herzminutenvolumens einher. Außerdem nimmt das Schlagvolumen bereits nach kurzer Zeit wieder ab. In Folge dessen stellt die Höhenanpassung einen sehr dynamischen und nach Rückkehr ins Flachland auch reversiblen Prozess mit einer kardialen Hauptfunktion dar, die Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung. Spätestens 24h nach dem Aufstieg auf die Höhe steigert das Herz die Frequenz, bedingt durch eine verstärkte Sympathikus-Aktivität. Diese vermehrte Aktivität bleibt auch nach der Akklimatisierung bestehen. Nach Erreichen der Höhenlage normalisiert sich die Herzfrequenz und auch die Auswurfleistung des Herzens wieder innerhalb mehrerer Tage zurück. Zusätzlich führen Höhen ab 3000m zu einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks, welcher wiederum letztendlich das Schlagvolumen erniedrigt. Diese Funktionseinschränkungen sind jedoch nicht übermäßig gravierend, sodass die Leistung des Herzens ausreichend erhalten bleiben kann [51]. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie wurde nach einer Woche Höhengaufenthalt auf 2650m ein langfristig (noch nach vier Wochen nachweisbar) blutdrucksenkender Effekt festgestellt, sowohl systolisch als auch diastolisch (Lippl et al)[1]. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe konnte diese Studie keinen endgültigen Beweis für die Ergebnisse liefern.

Zusätzlich hat ein Aufenthalt in Höhe nicht nur Einfluss auf das Gewicht und den Blutdruck [36]. Weitere Studien [1, 20, 37] berichteten von einer Verbesserung der Herzfunktion (Ruhepulssenkung), welche bis mehrere Wochen nach dem Höhengaufenthalt noch nachweisbar war. Auch der Vergleich von Spiroergometrie-Ergebnissen [38], die vor und nach einem Aufenthalt in Höhe gemacht wurden, spricht für einen positiven Nutzen von hypobarer Hypoxie. L. Hobbins et al [54] spiegeln die Ergebnisse in ihrer Metaanalyse wider: bei aktiver Exposition in Hypoxie wurde bei Probanden eine durchschnittliche Reduktion des Blutdrucks von ca. -8% bis -3% gemessen. Dies soll in dieser Arbeit nur der Vollständigkeit halber beschrieben werden, da in einer weiteren Dissertation detailliert auf die kardiovaskulären- und Leistungsveränderungen während dieser Studie eingegangen wird.

2.3.7 Akute und chronische Veränderungen von Leptin, Ghrelin, HIF-1 α , Insulin und Adrenalin

Leptin

Unter hypoxischen Bedingungen wird Leptin hauptsächlich aus dem Fettgewebe freigesetzt. Dort sind es vor allem die Adipozyten, in denen man Leptin findet, in geringen Mengen auch in der Plazenta, dem Knochenmark und der Magenschleimhaut. Die Freisetzung des Leptins führt zu einer Unterdrückung des Hungergefühls im Hypothalamus. Dabei scheinen verschiedene Einflussfaktoren wie beispielsweise

extreme Kälte, körperliche Aktivität oder auch der Schlafrhythmus für die Freisetzung von Leptin verantwortlich zu sein. Es gibt hierbei jedoch widersprüchliche Aussagen und Studienergebnisse [51]. Das Hormon Leptin stammt aus dem weißen Fettgewebe und wird bei übergewichtigen Menschen erhöht im Blutspiegel vorgefunden [12-14]. Diese Tatsache spielt für diese Studie eine sehr interessante und relevante Rolle. An dieser Stelle scheint es eine Korrelation zwischen Leptin und hypobarer Hypoxie zu geben, da in Höhenlagen geringere Druckverhältnisse für eine Reduktion des verfügbaren Sauerstoffs verantwortlich sind. Einige Studien hatten sich mit dieser Relevanz bereits auseinandergesetzt, wobei es allerdings zu Ergebnissen in beide Richtungen kam: Erhöhte [7, 15], erniedrigte [16-20] und unveränderte Leptin-Werte [8, 19, 21, 22] wurden gemessen. Der Anstieg von Leptin korreliert mit dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck SaO_2 [23], das Glucagon-like Peptid (GLP-1) hingegen nicht [24]. Dabei waren die Ergebnisse dieser Studien abhängig vom Geschlecht und genetischer Spezifität und es schien wichtig, wie effektiv man akklimatisiert, über welchen Zeitraum sich der Höhengeduld auf extremen Höhen zieht und wie ausgeglichen die Nahrungsaufnahme erfolgt [27].

Insulin

Andere Studien belegten bereits, dass Bergwandern und somit körperliches Training zu einer verbesserten Insulin-Sensitivität sowie Glukosetoleranz führt. Jedoch konnte noch kein direkter Zusammenhang zwischen einem veränderten Insulinbedarf bei Bergaufenthalt mit oder ohne körperlicher Aktivität nachgewiesen werden. Hypoxie scheint aber trotz allem einen Einfluss auf Diabetiker zu haben [51].

HIF (Hypoxia-inducible-factor)

Mit der Entdeckung des „hypoxia-inducible-factors (HIF)“ eröffnete sich eine neue Sichtweise auf die physiologischen Veränderungen in der Höhe. Offensichtlich beeinflusst der HIF nicht nur die Erythropoese, sondern auch die durch Hypoxie bedingte pulmonale Vasokonstriktion. Auch im Zusammenhang mit der akuten Höhenkrankheit scheint HIF wichtig zu sein. Besonders ein präakklimatisatorischer Anstieg des HIF-1 α , z.B. durch mehrere Aufenthalte in alpinen Höhen hilft bei einer Bergbesteigung die definitive Akklimatisation zu unterstützen. Der HIF steigert die Empfindlichkeit der Glomus Caroticum, wodurch es zu einer Steigerung des Atemantriebs kommt. Des Weiteren führt es zu einer Steigerung des Glukosestoffwechsels [51]. Der positive Einfluss des Hypoxia-inducible factor (HIF) zeigte sich ebenfalls auf die Regulation des POMC Gens, welches die Gewichtszunahme reguliert [25]. Eine Metaanalyse von Palmer BF und Clegg DJ [26] zeigte, dass der HIF unter Bedingungen, wie sie z.B. in den Bergen vorherrschen, aktiviert wird und somit potentiell zu einer Begünstigung des metabolischen Stoffwechsels führt. HIF 1 und HIF 2 sind Basisregulationsproteine, die in der Folge zu erhöhtem Insulin und VEGF führen.

Ghrelin

Ghrelin, auch bekannt als „Gegenspieler“ des Leptin, ist ein appetitanregendes Hormon, das in der Magenschleimhaut und der Bauchspeicheldrüse produziert wird. Vor allem während Hungerphasen des Menschen, aber auch bei Schlafmangel, wird es gebildet. Aktuell sind unter Hypoxie unterschiedliche Erkenntnisse verschiedener Studien bekannt [51], welche auf Veränderungen des Ghrelins in der Höhe hinweisen. Dabei variierten die gemessenen Zahlen ähnlich wie bei Leptin. Shukla V et al zeigten eine Reduktion des Ghrelins von 30% nach einem Aufenthalt auf 4300m [15]. In einer anderen Studie konnte Wasse L et al dies bestätigen [28]. Wiederum gegenteilige Ergebnisse eines erhöhten Ghrelins sowie unveränderte Werte konnten zwei weitere Studien zeigen [29, 30]. Des Weiteren zeigten Kelly KR in einer Studie [32] eine Suppression von Plasma Glucose und Leptin auf Grund eines erhöhten Glucose Verbrauchs. Bei der Durchführung dieser Studie war allerdings die Probandenzahl mit 7 Personen etwas gering und die Durchführung in einer Unterdruckkammer eventuell nicht vergleichbar mit einem realen Aufenthalt in den Bergen.

Adrenalin

Das Hormon Adrenalin, im Allgemeinen auch als Stresshormon bezeichnet, wird im Nebennierenmark gebildet und besitzt eine ausgeprägte physiologische Wirkung. Es vermittelt u.a. einen Blutdruckanstieg, eine Herzfrequenzsteigerung, aktiviert Lipolyse sowie Biosynthese und die Freisetzung von Glukose. Zusätzlich erhöht es den Energieumsatz und spielt daher auch im Rahmen dieser Dissertation eine wichtige Rolle. Im Atemzentrum des menschlichen Gehirns gibt es besonders hypoxiesensitive Zellen, die unter Bedingungen der Hypoxie das sympathische Nervensystem aktivieren und somit Adrenalin ausschütten. Dies ist vor allem dann relevant, wenn unter extremer Hypoxie mit Sauerstoffsättigungswerten von unter 80 % SaO_2 eine dauerhaft hohe Konzentration an Adrenalin vorherrscht. Dieser Effekt ist u.a. auch für die Betrachtung der akuten Höhen Krankheit AMS wichtig [51]. (Siehe 3.7.3 Höhenkrankheit / Acute Mountain Sickness (AMS))

2.3.8 Höhenkrankheit / Acute Mountain Sickness (AMS)

Symptome der Höhenkrankheit treten bei einem raschen Aufstieg in Höhen von 2500m bis 3500m ü NN gehäuft auf und über diesen Höhen können sich diese sogar verdeutlichen und manifestieren. Unter Höhenkrankheiten werden die akute Bergkrankheit, das Höhenlungenödem und das Höhenhirnödem zusammengefasst. Beide können in den ersten Tagen eines Höhengaufenthalts auftreten und die akute Bergkrankheit (Acute Mountain Sickness, AMS) besitzt zudem eine relativ hohe Inzidenz. Etwa ein Viertel aller Menschen klagen nach einem Aufstieg auf Höhen zwischen 1900m und 3000m über entsprechende Symptome. Diese lauten bei der Akuten Höhenkrankheit (Acute Mountain Sickness, AMS) neben Kopfschmerzen auch Appetitlosigkeit, Übelkeit,

Müdigkeit, Schwäche aber auch Schlaflosigkeit, nächtliche Apnoephasen, Ödeme, und eine verringerte Urinproduktion. Hierbei scheinen Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und Noxen wie Alkohol und Nikotin keinen Einfluss auf das Auftreten einer AMS zu haben [49]. Demgegenüber erweckt es den Eindruck, dass körperliche Aktivität das Auftreten einer AMS wahrscheinlicher macht. Um von einer AMS zu sprechen, müssen neben dem Hauptsymptom Kopfschmerz weitere ein bis zwei Symptome vorliegen. Bisweilen wurde die Pathophysiologie der AMS noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine abgeschwächte ventilatorische Antwort, eine gesteigerte Wasser- und Salzretention und eine kapilläre Permeabilitätsstörung sind mögliche Faktoren, die das Auftreten einer AMS begünstigen. Die Prophylaxe der AMS ist möglich und besteht in erster Linie in einer adäquaten Akklimatisation [50]. Ein Abklären der Symptome anhand des etablierten Lake Louise Mountain Sickness Score ist bei allen Höhengaufenthalten sinnvoll und einfach durchführbar [6].

2.3.9 Akklimatisation

Damit die aerobe Leistungsfähigkeit in den Bergen möglichst hochgehalten werden kann, verfolgt der Körper mit der Akklimatisation das Ziel, die im Gewebe verminderte O₂-Freisetzung aufgrund der Hypoxie zu kompensieren. Entscheidende Größen in diesem Akklimatisationsprozess sind der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO₂) und der sog. Cardiac-Output. Dabei stellt der CaO₂ die gesamte Konzentration an Sauerstoff im arteriellen Blut dar (ungebundener und an Hämoglobin gebundener Sauerstoff). Der nicht bewusst gesteuerte Anstieg der Ventilation trägt am meisten zu einer hohen CaO₂ bei.

Mit folgender Formel kann die O₂-Freisetzung (DO₂) berechnet werden:

$$DO_2 = (HR \times SV) \times [(Hb \times SaO_2 \times H) + (paO_2 \times SO_2)]$$

Erläuterungen: HR=Herzfrequenz; SV=Schlagvolumen, Hb=Hämoglobinkonzentration; SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung; H (Hüfner'sche Zahl)=1,34 mL/gHb; SO₂= Löslichkeitskoeffizient 10 µmol⁻¹; paO₂= arterieller O₂-Partialdruck

Umso länger die Höhenhypoxie andauert, desto geringer wird die Stressreaktion, sodass sich dadurch die Atem- sowie Kreislaufsteigerung auf einem etwas höheren Niveau wiederfindet und normalisiert. Die initiale respiratorische Alkalose wird durch eine verstärkte renale Bikarbonat-Ausscheidung sowie durch die Zunahme der tubulären Rückresorption von H⁺-Ionen wieder abgeschwächt.

Auch die Sauerstofftransportkapazität verbessert sich nach einigen Tagen bis Wochen durch eine Zunahme der Erythrozytenmasse wieder. Ein verbesserter Nachtschlaf sowie die verbesserte arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) sind weitere Anzeichen des Akklimatisationsprozesses [51].

Zusätzlich wurde in einer weiteren Studie eine positive Stimulation sozialer Aspekte wie Aktivität und Stimmung der Probanden während und nach einem Ferien-Aufenthalt in

der Höhe beobachtet [39]. Dies soll hier allerdings nur der Vollständigkeit halber stehen und wird im Rahmen dieser Dissertation nicht weiter betrachtet.

3. Zielstellung

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob ein signifikanter Einfluss der hypobaren Hypoxie auf verschiedene Parameter des metabolischen Syndroms besteht. Die Ergebnisse sollten die klinische Einschätzung und Bedeutung eines Hypoxie-Aufenthalts für Patienten mit Metabolischem Syndrom besser möglich machen.

Primäres Studienziel der Studie HAMSTR war die Senkung des diastolischen Blutdrucks nach einem Höhengaufenthalt von sieben Tagen auf 2800 m ü. M.

Sekundäre Studienziele waren die Reduktion des Körpergewichtes, die Modulation des Stoffwechsels, die Verbesserung der Stimmungslage und der Leistungsfähigkeit.

Diese Dissertation beschäftigt sich mit den sekundären Studienzielen, da das primäre Studienziel bereits in einer getrennten Dissertation besprochen wurde.

Des Weiteren sollte durch das Studiendesign und die Ergebnisse versucht werden, eine möglichst eindeutige Antwort und Hinweise für den klinischen Alltag geben zu können.

Darüber hinaus wurden weitere Parameter bestimmt, mit denen belegt werden sollte, dass ein kurzzeitiger Aufenthalt in Höhe weitere positive Effekte für Patienten mit Metabolischen Syndrom hat. Ausschlaggebend ist dabei der Vergleich zwischen den vor der Studie erhobenen Werten und denen des Follow-Ups.

4. Methoden und Material

4.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Art von Studie um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, welche unizentrisch (Ort: Klinikum Innenstadt, LMU München und Hotel Genziana, Stilfserjoch, Norditalien) durchgeführt wurde. Das Forschungsvorhaben dieser Studie ist rein wissenschaftlicher Natur. Außerdem beinhaltet diese eine Kontrollgruppe und fällt (auf Grund von nichtmedikamentösen Untersuchungen) nicht unter das Arzneimittelgesetz (AMG).



Abbildung 4.1 – Medizinische Klinik LMU München Innenstadt

(Quelle: (Quelle: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-IV/bilder/de/Eingang-Ambulanz.jpg>)



Abbildung 4.2 – Hotel Genziana

4.2 Studienpopulation

4.2.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Zunächst wurden die in das Projekt eingeschlossenen Probanden mit Metabolischem Syndrom per Zeitungsannonce rekrutiert. Hierfür wurden Zeitungen ausgewählt, die ein großes Verbreitungsgebiet in Süddeutschland haben, um somit eine breite Masse ansprechen zu können. Zusätzlich wurde über einen Sendebeitrag im Bayerischen Rundfunk zur Teilnahme aufgerufen. (Näheres siehe **Anhang – E. Mediale Öffentlichkeitsarbeit**).

4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Männer zwischen 40 und 70 Jahren
- BMI > 30
- Metabolisches Syndrom (definiert als Syndrom mit mind. 3 der 5 Kriterien: Hypertriglyzeridämie [$\geq 150\text{mg/dl}$], erhöhter Bauchumfang [$\geq 102\text{cm}$], niedriges HDL [$\leq 40\text{mg/dl}$], Bluthochdruck [$\geq 130/85\text{mmHg}$], Glukose [$\geq 110\text{mg/dl}$])
- vorliegende schriftliche Einwilligung nach vorheriger ausführlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien

- nicht stabile bzw. unkontrollierte koronare Herzerkrankung
- nicht stabile bzw. unkontrollierte Herzinsuffizienz
- unkontrollierter Bluthochdruck
- schlecht eingestellter Diabetes Mellitus
- maligne Erkrankungen
- pulmonale Hypertonie

- nicht stabile oder unkontrolliertes Asthma bronchiale
- COPD Grad III/IV bzw. C D nach GOLD
- bekannte Höhenunverträglichkeit
- akute broncho-pulmonale Infektion
- geschäftsunfähiger Patient, der nicht in der Lage ist Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie zu verstehen.

4.2.3 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten Probanden mit Metabolischem Syndrom ohne Einfluss von Hypoxie, welche mit den Probanden unter Einfluss von höhenbedingter Hypoxie den Zeitraum der Studie zusammen verbrachten. Der Placebo-Effekt sollte durch eine Verblindung insofern verhindert werden, dass die Probanden nicht erkennen, ob sie unter dem Einfluss von Höhenluft oder von angepasster „Talluft“ (ca. 520m ü.d.M.) sind.

4.3 Untersuchungen

(Voruntersuchung = V, Nachuntersuchung = N, Höhengaufenthalt = H)

Die Untersuchungen wurden bei konstanter Raumtemperatur an Patienten in nüchternen Zustand durchgeführt (18 - 24°C).

4.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung (V, N)

Erhebung eines ausführlichen anamnestischen und klinischen Status, Dokumentation aktueller Beschwerden, wesentlicher internistischer Vor- bzw. Begleiterkrankungen, des kardiovaskulären Risikoprofils sowie der Medikamenteneinnahme, um schwere Krankheiten (siehe Ausschlusskriterien) soweit wie möglich ausschließen zu können.

4.3.2 Anthropometrie (V, H, N)

Größe (V), Gewicht (V, H Tag 2 – 7, N), Body-Mass-Index (V, H Tag 2 – 7, N), Bauchumfang (V, H Tag 2 + 7, N)

4.3.3 Ruhe-EKG (V)

Aufzeichnung einer Standard 12 Kanal-EKG Messung in liegender Position über eine Dauer von 10s und einem Rhythmusstreifen über 60s bei Papiergeschwindigkeiten von 50 bzw. 10mm/s.

4.3.4 Blutabnahme (V, N, H Tag 2, 7)

Die Blutabnahme erfolgte nach 12 Stunden Nahrungskarenz; Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-C, LDL-C, Triglyceride, Glucose, HbA1c, C-reaktives Protein, Leber- und Nierenwerte, Ghrelin, Leptin, Insulin, proBNP, Fructosamin, usw. Analysiert und ausgewertet wurden die Blutabnahmen im Zentrallabor des Klinikums Innenstadt, LMU München.

4.3.5 6-min-Gehtest (V, H Tag 1+7, N)

Ermittlung der maximal möglichen Strecke innerhalb von 6 Minuten bei schnellem Gehen. Der Rundkurs hierfür wurde durch die Studienleitung festgelegt. Dieser Test ist in erster Linie für eine Verlaufskontrolle von kardiopulmonalen Erkrankungen oder für die Abschätzung von Therapieeffekten geeignet. Während des Gehtests wurden die Pulsfrequenz und die Sauerstoffsättigung (SaO₂%) gemessen.

4.3.6 Langzeit – Blutdruckmessung (V, N, H 1 + 7)

Die Messung des 24h-Langzeit-Blutdruck (24h-RR) stellte im Rahmen dieser Studie einen unerlässlichen Verlaufsparemeter dar. Hierfür wurden jeweils vier Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt: In der Voruntersuchung, an Höhentag 1 und 7 sowie in der Nachuntersuchung.

4.3.7 Blutgasanalyse (V, H 2, 6, N)

Zur Bestimmung der arteriellen Blutgase wurde Blut aus dem Ohr läppchen entnommen (Gerät der Firma Alere, EPOC-Gerät.) mit der Bestimmung von u.a. Natrium, Kalium, pH, Bicarbonat, BE, Lactat.

4.3.8 Ruhe-Blutdruckmessung (V, H Tag 1- 7, N)

Standardmethode nach Riva Rocci am sitzenden Patienten, an immer gleicher Extremität des ruhenden Patienten. Die Messungen fanden jeweils morgens um ca. 8 Uhr direkt nach dem Aufwachen und abends gegen ca. 22 Uhr vor dem Einschlafen statt.

4.3.9 Höhenkrankheit/Acute Mountain Sickness Score (AMS)

Untersuchung und Abfrage des Acute Mountain Sickness Score anhand der unter **3.7.3 Höhenkrankheit / Acute Mountain Sickness** beschriebenen Symptome erfolgte während der Studie jeden Morgen auf dem Stilsferjoch.

4.3.10 Depression Scale (V, N)

Die Kontrolle der Stimmungslage der Probanden mittels der Hamilton Rating Scale for Depression fand jeweils vor und nach dem Höhenaufenthalt statt. Diese Tests wurden während der Studie regelmäßig durchgeführt, jedoch werden diese im Rahmen der Dissertation nicht weiter betrachtet.

4.4 Materialien

4.4.1 Sauerstoffgenerator

Das System des Sauerstoffkonzentrators stellte die Firma NRI zur Verfügung. Diese wurden entweder so modifiziert, dass nur Raumluft herauskam oder sie waren „echt“ und wurden für die Kontrollgruppe verwendet. Der Sauerstoff für tagsüber und unterwegs wurde von der Firma EMS zur Verfügung gestellt und ist Flüssigsauerstoff in Karbonflaschen mit 300 Bar. Die Verumgruppe hatte Sauerstoff in einer Konzentration von 20,9 erhalten, um Raumluft zu simulieren. Dieses System ist kommerziell erhältlich und wird z.B. als Sauerstoffgerät für Fluggesellschaften verwendet. Es konnte an die normale Nasenbrille/Maske oder auch CPAP (spezielle Maske bei Schlafapnoe) der Probanden angeschlossen werden.

4.4.2 24h-Blutdruck-Messgerät

Die Geräte zur 24h Langzeit-Blutdruckmessung wurden von der Firma Customed GmbH zur Verfügung gestellt. Auch die dazugehörige Software „Custo Diagnostics“ wurde zur Auswertung bereit gestellt.

4.4.3 Waage

Zur Gewichtsmessung wurde eine handelsübliche Personenwaage, die ebenfalls im Universitätsklinikum genutzt wird, für die Voruntersuchung, die Berguntersuchungen und die Nachuntersuchung verwendet.

4.4.4 Labor – Kits zur Bestimmung von Hormonen

Auszug aus der Produktbeschreibung der Hormon-Kits:

Die menschlichen Leptin Enzym-verbundenen Immunoassays wurde von der Firma IBL (Hamburg, Deutschland) erworben. Die Leptin ELISA Kit ist ein Festphasen „Enzym-linked immunosorbent assay“ (ELISA) auf der Basis des Sandwich Prinzip. Die Löcher der Mikrotiterplatten werden mit einem monoklonalen Antikörper bestückt, der gegen eine definierte Antigenstelle auf einem beschichteten Leptin-Molekül aktiv ist. Fünfzehn Mikroliter unverdünntes, nicht extrahiertes Patientenplasma das endogenes Leptin enthielt, wurden in den beschichteten und mit einem spezifischen Kaninchen-anti-Leptin-Antikörper inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Sandwich-Komplex gebildet. Ungebundenes Material wurde abgewaschen und ein anti-Kaninchen-Peroxidase-Konjugat wurde zum Nachweis des gebundenen Leptin zugegeben. Nach der Zugabe von Substratlösung war die Intensität der Farbe proportional mit der Konzentration von Leptin in Patientenprobe. Die Plasma Ghrelin-Konzentrationen wurden mit einem handelsüblichen Radio-Immuno-Assay (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA) bestimmt. Der Test verwendet ¹²⁵I-markiertes bioaktives Ghrelin als Tracer-Molekül und einen polyklonalen, in Kaninchen gezüchteten Antikörper gegen menschliches Ghrelin, die sowohl aktives als auch inaktives Ghrelin erkennt. Der Intervariationskoeffizient betrug 10%, und die Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug 4%. Insulin-Konzentrationen wurden unter Verwendung von Insulin-Kit EZHI-14K (Linco, St. Charles, MO) bestimmt. Glucose-Konzentrationen wurden durch die Hexokinase-Methode (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) ($\text{mg} / \text{dl} \times 0,055 = \text{mmol} / \text{l}$) gemessen. Alle Proben wurden in zweifacher Ausfertigung in dem gleichen Assay getestet.

5 Projektablauf

5.1 Projektdauer

Die Studie fand im Juni 2013 für insgesamt 2 Wochen statt. Dabei wurden Gruppen von 10 Probanden (zur Hälfte Kontrollprobanden) pro Woche gebildet, die einen Hotelaufenthalt auf dem Stilfserjoch in Norditalien, absolvierten. Vor- und Nachuntersuchungen wurden jeweils 4 Wochen vor Studienbeginn und 4 Wochen nach Studienende in München durchgeführt.

Beginn des Projekts: 1. Juni 2013

5.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung aller Studienteilnehmer erfolgte per Zeitungsannonce. Damit versuchten wir eine Studienpopulation zu gewinnen, die dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung (Männer im Alter von 40-70) entspricht. Während einer Voruntersuchung vor Studienbeginn wurde die Eignung der Patienten sichergestellt, um einen korrekten Studienablauf zu gewährleisten. Dabei wurden die Probanden auf die festgelegten Parameter der Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht und erste Tests auf Ausgangswerte der Teilnehmer (Blutabnahme, Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest, Anthropometrie und 24h-Blutdruckmessung) durchgeführt.

5.3 Genereller Ablauf der Studie

Der generelle Ablauf der Studie sowie die Untersuchungen an den Probanden ist der Übersicht (Abbildung 1) zu entnehmen. Voruntersuchungen, die 1 - 4 Wochen vorher stattfanden, sollten die Eignung, Testung und Vorbereitung der Probanden auf den Aufenthalt sicherstellen. Im Falle von auffälligen Befunden mit der Notwendigkeit zu einer weiterführenden Diagnostik oder Therapie, erfolgte diese im Rahmen der üblichen Krankenversorgung und unabhängig von der Studienteilnahme. Die Nachuntersuchung erfolgte genau 4 Wochen nach dem Höhengaufenthalt in München. Ein exemplarischer Studientag auf dem Stilfserjoch, Norditalien ist unter (**Anhang – D. Exemplarischer Studientag auf dem Stilfserjoch, Norditalien**) nachzuvollziehen.

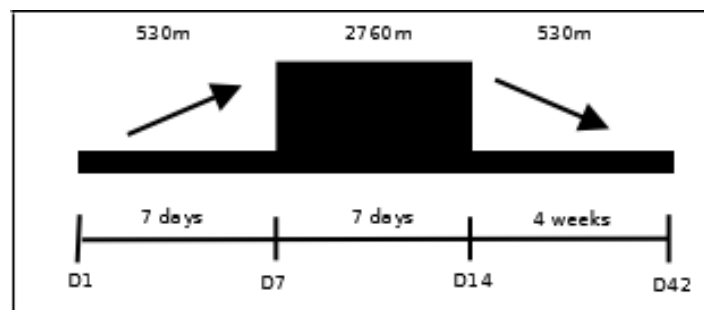


Abbildung 5.3. – Studienprotokoll

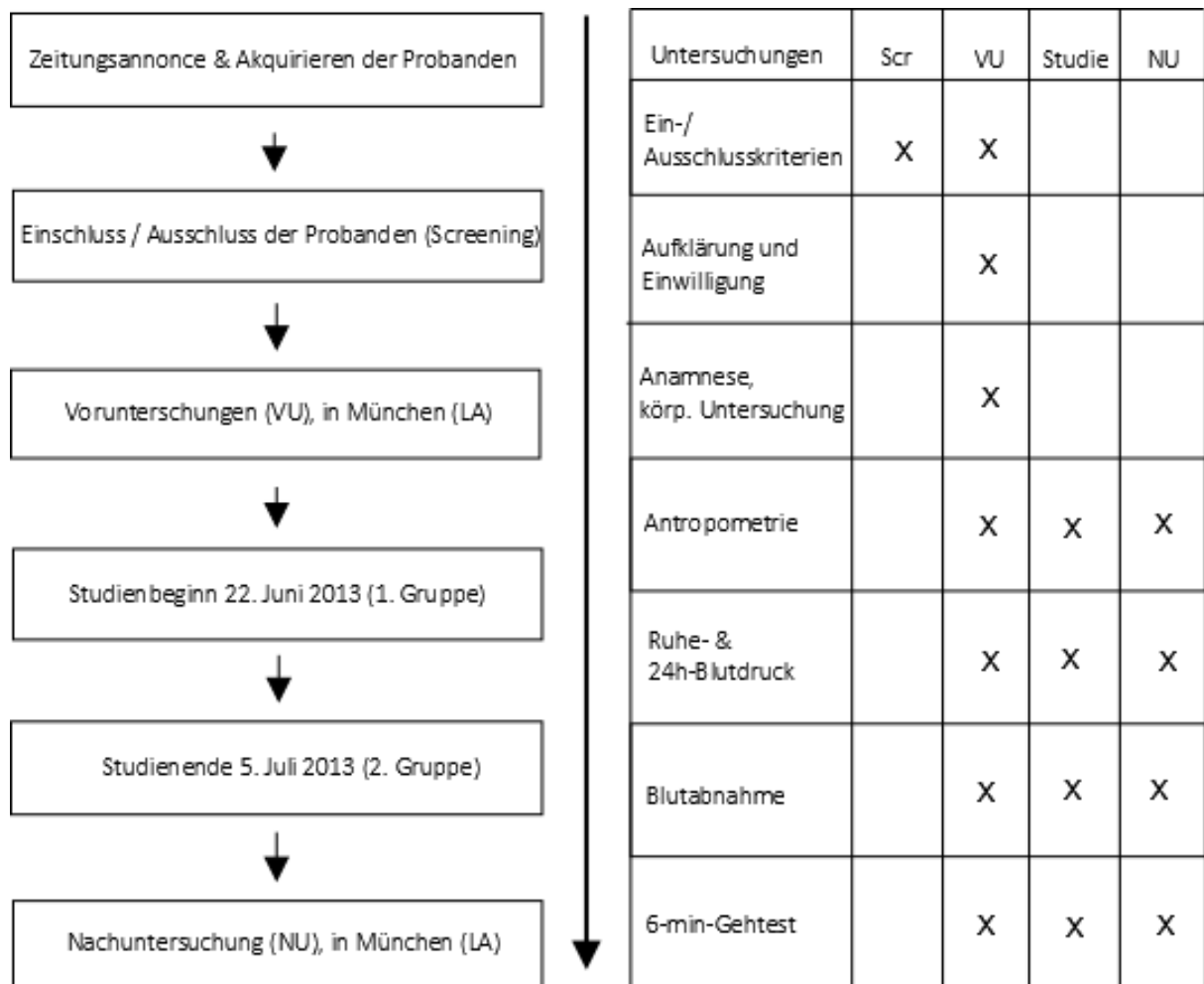


Tabelle 5.3.1 - Übersicht Studie und Untersuchungen

5.4 Verblindung der Probanden

Durch die zusätzliche Gabe von Sauerstoff war es möglich, den durch den Höhengaufenthalt verminderten Sauerstoffpartialdruck auszugleichen. Dadurch konnte trotz eines Aufenthaltes in der Höhe prinzipiell eine Oxygenierung wie im Tale erzeugt werden. Lediglich der hypobare Zustand konnte nicht ausgeglichen werden, jedoch ist dieser vermutlich für die Effekte der Hypoxie nicht von Relevanz.

Um eine vollständige Verblindung zu gewährleisten, mussten alle Probanden während des Höhengaufenthaltes Sauerstoffbrillen tragen. Aus diesen Brillen kam bei der Hälfte der Probanden Sauerstoff mit 21% O₂, bei der anderen Hälfte Sauerstoff mit 100% heraus. Die Menge an Sauerstoff, die der jeweilige Proband benötigte, um die Sauerstoffsättigung im Tale herzustellen, wurde anhand von Sauerstoffsättigungswerten bestimmt (für den Probanden verblindet). Ziel hierbei war es den SaO₂-Wert der Voruntersuchung zu erreichen. Dies wurde durch Messungen per Pulsoxymeter in den

Nächten kontrolliert. Jeder Proband musste eine Sauerstoffflasche tagsüber mittragen, während nachts als Alternative die Möglichkeit bestand einen Sauerstoffkonzentrator an die Maske anzuschließen (bzw. eines modifizierten O₂-Konzentrators oder CPAP-Gerätes (1 Proband mit CPAP-Maske)). Das System für die Tagesanwendung, welches von der Fa. EMS zur Verfügung gestellt wurde, ist ebenfalls kommerziell erhältlich und wird z. B. als Sauerstoffgerät für Fluggesellschaften verwendet.

Die Hälfte der Probanden, die nur Umgebungsluft erhielt, wurde über ihre Oxygenierung ebenfalls nicht informiert, sodass tägliche Kontrollen erfolgen mussten, um einen Verschlechterung der Werte frühzeitig zu erkennen. Außerdem war eine medizinische Versorgung über die übliche Rettungsdienststruktur in Italien jederzeit gegeben, da das Stilfserjoch als Urlaubsort bekannt ist und genutzt wird.

Die Ergebnisse der Voruntersuchung waren aus zwei Gründen für uns relevant. Zum einen ging es um den Ausschluss von Vorerkrankungen und das Einhalten von Ausschlusskriterien für die Studie. Zum anderen dienten die zu Beginn gemessenen Werte als Vergleichswerte für alle folgenden Messungen. Diese Messungen fanden in der Pneumologie der LMU München, Polyklinik Ziemsenstraße Ludwig-Maximilians-Universität, auf 530m über dem Meeresspiegel statt. Des Weiteren war die Messung des Sauerstoff-Partialdrucks auf Talhöhe wichtig für die Einstellung der Sauerstoffgabe auf Berghöhe für die Kontrollgruppe. So konnten wir für die Probanden der Kontrollgruppe das gleiche Sauerstoff-Partialdruck-Niveau auf dem Berg wie im Tal herstellen.

5.5 Besonderheiten am Stilfserjoch, Norditalien

Das Stilfserjoch ist bei Wanderern, Fahrradfahrern und Urlaubern bekannt als einer der am höchsten gelegenen Orte mit Übernachtungsmöglichkeit im Hotel, welches über eine offizielle Zufahrtsstraße per PKW erreichbar ist. Daher eignete sich der Ort für Studien in der Höhenmedizin hervorragend geeignet. Unser Hotel und gleichzeitig Ort der Durchführung der Studie HAMSTR ist ein Mittelklasse-Hotel „Genziana“, welches durch Einzelzimmer, ein separat bereit gestelltes Untersuchungszimmer und einen Aufenthaltsraum einen geeigneten Rahmen für unsere Studie schaffte. Die Zimmer waren alle mit Dusche ausgestattet und alle Mahlzeiten wurden in einem Speisesaal eingenommen. Die Hotelumgebung gab uns Möglichkeiten die Freizeit sinnvoll zu gestalten (siehe **Anhang D. Beispiel eines Messtages auf dem Stilfserjoch, Norditalien**).

Durch den im Untersuchungszimmer nur begrenzt verfügbaren Platz musste vorrausschauend gearbeitet werden. Die Röhrchen der Blutabnahmen wurden in einer Zentrifuge vor Ort zentrifugiert und sofort eingefroren. Des Weiteren wurde der 6-min-Gehtest auf einer großen Dachterrasse des Hotels an frischer Luft durchgeführt.

6 Biometrische Planung und Auswertung

6.1 Fallzahlkalkulation

- N= 20 (10 pro Gruppe)
- Parallelgruppendesign mit zwei unverbundenen Gruppen
- Alphaniveau (zweiseitig): 5%
- Power: 77,8%
- Zu erwartende Änderung des diastolischen Blutdrucks in der Verumgruppe (Mittelwert +/- Standardabweichung: -3,3 +/- 2,7 mmHg)
- Zu erwartende Änderung des diastolischen Blutdrucks in der Kontrollgruppe (0,0 +/- 2,7 mmHg)

Mit PS Power and Sample Size (Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program', Controlled Clinical Trials 1990; 11:116-28) und 10 Patienten pro Gruppe sollte eine Power (Teststärke) von 77,8% zu erzielen sein.

Für die Auswertung und Analyse der Daten wurde die R Software (Version 3.1.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) verwendet.

Analyse: Wir haben einen gepaarten t-Test (zwei-seitig) für zusammengehörige Beispiele genutzt. Die Varianz wurde für beide Gruppen separat geschätzt und für die Freiheitsgrade wurde die Welch Modifikation verwendet. Die Testdurchführung zeigte eine hohe Signifikanz für eine Reduktion des Gewichts in der „Verum“-Gruppe zwischen den Tagen 2 und nach der Studie (D42, p-Wert=0.004). Die Reduktion des Gewichts in der Kontrollgruppe wurde als nicht signifikant berechnet (p-Wert: 0.07). Unsere Tests zeigten keinen signifikanten Unterschied in den Messungen von Leptin zwischen der Vor- und der Nachuntersuchung. Außer für die Leptin Wachstumsrate, die einen signifikanten Unterschied zeigte. Ein p-Wert von ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Werte sind als Mittelwerte dargestellt. Alle ERROR BARS in den Darstellungen zeigen den Beispielmittelwert und die Grenzwerte basierend auf der t-Distribution als Konfidenz-Level von 95%.

6.2 Auswertungsmethoden

Das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Dr. med. Alexander Crispin, MPH (postgrad.)) prüft und berät in allen Fragen hinsichtlich der statistischen Analysen für die Erstellung des Protokolls. Für die Auswertung eines Teils der Daten nach Durchführung der Studie stand Dr. Nikolay Robinzonov (Ph.D. in Statistik) vom Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Verfügung (2013-14).

6.3 Statistische Tests

Ergebnisse der Tests siehe Ergebnisteil.

Hier nur beispielhaft für das Gewicht:

Paired T-Test Verum Gruppe:

$t = 2.0076$, $df = 9$, p-Wert = 0.07562

Paired T-Test Kontroll-Gruppe:

$t = 3.8275$, $df = 9$, p-Wert = 0.004043

Paired T-Test Verum Gruppe:

$t = -1.4551$, $df = 9$, $p\text{-Wert} = 0.1796$

Paired T-Test Kontroll-Gruppe:

$t = 1.6791$, $df = 9$, $p\text{-Wert} = 0.1274$

7. Ergebnisse

Vergleich beider Gruppen

Table 1 Demographic data of the study population and parameters of the glucose and fat metabolism

	D1 Verum	D1 ControlI	D7 Verum	D7 ControlI	D14 Verum	D14 ControlI	D42 Verum	D42 ControlI
Body Weight (kg)	108.9 ± 8.0	108.2 ± 9.4	108.9 ± 9.0	108.3 ± 9.6	108.3 ± 8.9	109.7 ± 9.0	106.5 ± 9.4	106.3 ± 8.0
BMI (kg/m ²)	33.5 ± 8.9	33.6 ± 6.2	33.6 ± 3.4	33.7 ± 6.2	33.1 ± 4.6	34.1 ± 5.8	32.7 ± 5.3	33.1 ± 4.7
Fasting blood glucose (mg/d)	117.3 ± 20.6	166.1 ± 47.5	112.8 ± 28.3	153.5 ± 39.9	110.1 ± 17.9	154 ± 24.6	118.8 ± 30.2	147.7 ± 32.8
Insulin (uU/ml)	15.3 ± 2.4	15.9 ± 3.1	14.9 ± 2.8	15.4 ± 2.7	16.1 ± 2.6	16.3 ± 3.0	15.4 ± 2.9	15.6 ± 2.9
HbA1c (%)	6.1 ± 0.7	7.9 ± 1.3	6.2 ± 0.6	7.8 ± 1.2	6.1 ± 0.5	7.6 ± 0.9	6.1 ± 0.6	7.41 ± 1.0
Cholesterol (mg/dl)	192.1 ± 35.5	188.3 ± 29.9	196.8 ± 18.1	186.4 ± 26.6	194.2 ± 23.5	185.7 ± 25.8	200.2 ± 35.0	174.4 ± 30.7
HDL (mg/dl)	48.7 ± 10.9	50.4 ± 14.4	47.7 ± 8.8	49.8 ± 12.2	45.5 ± 9.1	48.6 ± 12.1	48.1 ± 9.3	47.9 ± 12.3
LDL (mg/dl)	123.4 ± 25.7	103.7 ± 21.2	124.8 ± 22.8	101.4 ± 22.6	125.1 ± 22.3	100.1 ± 21.8	126 ± 26.9	95.5 ± 22.5
Triglyceride (mg/dl)	204.4 ± 125.8	212.7 ± 99.4	198.6 ± 56.2	205.8 ± 48.4	182.6 ± 48.7	207.2 ± 60.5	209.7 ± 111.4	195.1 ± 81.9
proBNP (mg/dl)	62.3 ± 35.2	117 ± 145.3	60.7 ± 32.5	124.1 ± 78.0	63.4 ± 33.6	129.8 ± 82.5	68.04 ± 48.1	138.7 ± 166.3
Fructosamin (mg/dl)	258.9 ± 24.5	300.9 ± 59.2	256.6 ± 23.6	289.7 ± 47.8	255 ± 24.3	281 ± 42.8	253.9 ± 24.5	272.2 ± 32.6
Leptin (ng/ml)	27.8 ± 16.6	17.9 ± 6.5	17.3 ± 8.1	21.1 ± 5.9	16.2 ± 5.7	17.2 ± 4.9	15.9 ± 4.8	21.8 ± 9.2
Leptin (Growth rate in %)	ND	ND	13,4	18,4	4,5	-15,2	6,3	24,6
Ghrelin (uU/ml)	1685.2 ± 1165.6	1820.4 ± 1311.0	1720.4 ± 1311.0	313.1 ± 151.2	369.8 ± 194.5	269.2 ± 153.6	799.2 ± 329.9	1174.5 ± 811.1
HIF-1α (uU/ml)	579.5 ± 218.1	945.5 ± 258.5	269.2 ± 106.4	420.5 ± 163.0	281.0 ± 124.5	421.9 ± 166.4	579.9 ± 206.3	917.0 ± 296.2
Oxygen dioxido partial press†	74.6 ± 5.3	71.4 ± 3.2	52.4 ± 4.4	62.3 ± 9.4	57.4 ± 3.5	73.5 ± 10.1	73.8 ± 4.5	72.1 ± 3.6
Carbon dioxide partial press†	36.5 ± 3.0	37.5 ± 2.6	37.0 ± 2.8	38.5 ± 2.1	34.1 ± 1.9	40.2 ± 3.6	36.4 ± 2.6	39.4 ± 2.9
Oxygen Saturation (%)	95.1 ± 0.9	94.5 ± 0.7	88.3 ± 2.4	94.2 ± 1.0	93.1 ± 1.3	94.8 ± 1.4	95.2 ± 1.0	94.3 ± 1.6

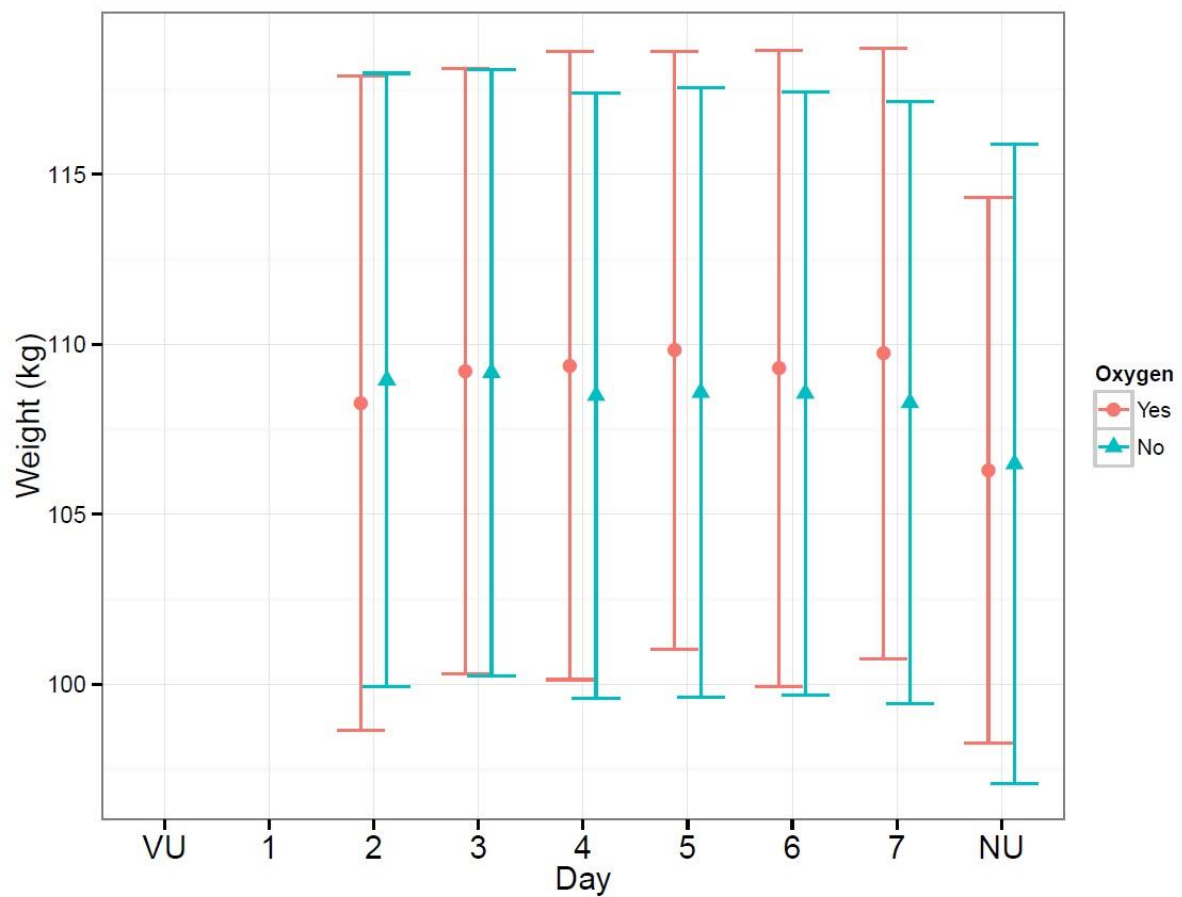
Tabelle 7 – Übersicht Demographische Daten der Studienpopulation und Parameter von Glukose und dem Fettmetabolismus

7.1 Körpergewicht

In der Verum Gruppe konnten wir nach den Abschlussuntersuchungen eine Veränderung des Körpergewichts feststellen. Vom Zeitpunkt der Voruntersuchung auf Talhöhe bis zum Studienaufenthalt veränderte sich dieses nicht merklich (108.86 ± 8.96 Kg in der Voruntersuchung (D1) auf 108.95 ± 9.03 Kg am ersten Studientag (D7). Während des

Bergaufenthalts kam es zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts auf 108.28 ± 8.86 Kg (D14; p-Wert = 0.004 vs. D7). Die Nachuntersuchungen zeigten in der Verum Gruppe eine weitere Reduzierung des Gewichts auf 106.48 ± 9.40 Kg (D42) (**Abbildung 7.1**). Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe teils konträre Ergebnisse. Bei den Probanden der Kontrollgruppe zeigte sich zunächst zwischen der Voruntersuchung und dem Studienbeginn keine deutliche Gewichtsveränderung an (108.21 ± 9.45 Kg an D1 auf 108.27 ± 9.63 kg (D7), jedoch konnten wir nach 7 Studientagen einen Anstieg des Gewichts auf 109.73 ± 8.98 Kg (D14; p-Wert = 0.076) feststellen. In der Nachuntersuchung ging dieser Anstieg wieder auf beziehungsweise sogar unter das Ausgangsniveau zurück, auf 106.30 ± 8.02 kg (D42; p-Wert = 0.004). Besonders die individuellen Entwicklungen variierten im Zeitraum von D14 zu D42, sprich zur Nachuntersuchung (siehe Abbildung: 7.1.1). Bis auf zwei Probanden der Verumgruppe verloren alle anderen in diesem Zeitraum an Gewicht. Jedoch war genau bei diesen zwei Probanden mit geringem beziehungsweise annähernd gleich bleibendem Gewicht während dem Bergaufenthalt keine deutliche Differenz zu erkennen.

Abbildung 7.1 – Gewicht: Vergleich beider Gruppen (Verumgruppe: blau,



Kontrollgruppe: rot; VU=Voruntersuchung, NU=Nachuntersuchung; Errorbars sind Standardabweichungen)

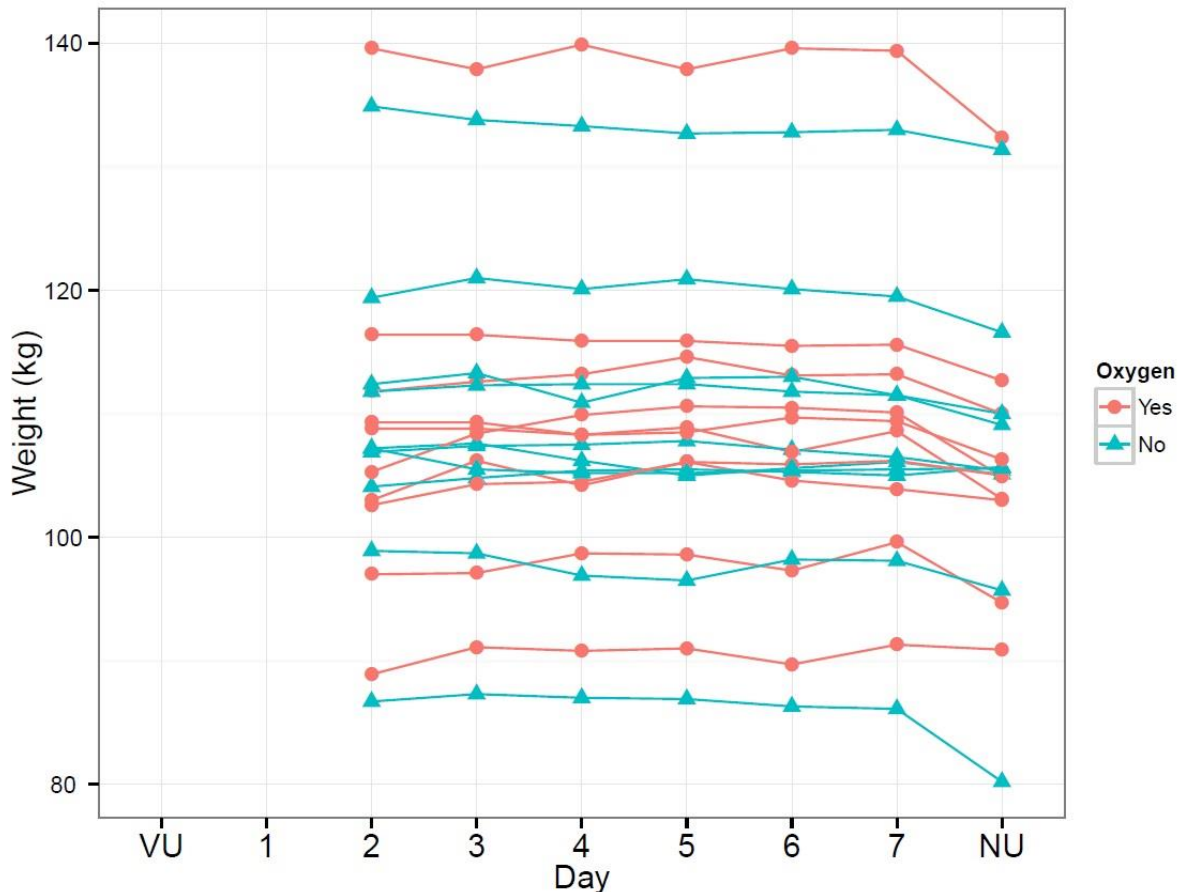


Abbildung 7.1.1 - Gewicht: Individuelle Entwicklung (Verumgruppe: blau, Kontrollgruppe: rot; VU=Voruntersuchung, NU=Nachuntersuchung)

7.2 Cholesterin

Der HDL-Wert der Verumgruppe reduzierte sich signifikant von 48.7 ± 10.9 mg/dl (D1) auf 45.5 ± 9.1 mg/dl (D14). Diese Reduktion glich sich vier Wochen nach dem Bergaufenthalt wieder aus (D42). Vergleichsweise zeigte die Kontrollgruppe eine erkennbare Reduktion des HDLs zum Zeitpunkt D42. Die Resultate des LDLs wiederum blieben in der Verumgruppe konstant und in der Kontrollgruppe reduzierte sich das LDL am Ende des Aufzeichnungszeitraums deutlich (D42). Insgesamt betrachtet veränderte sich das Gesamtcholesterin während der Studie nicht signifikant. Der Wert der Triglyzeride zeigte eine abfallende Tendenz um den Zeitraum am Ende des Bergaufenthalts, jedoch glich sich diese in der Verumgruppe vier Wochen nach dem Ende wieder aus. In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich eine konträre Entwicklung, welche letztendlich aber auch keine entscheidende Bedeutung hatte.

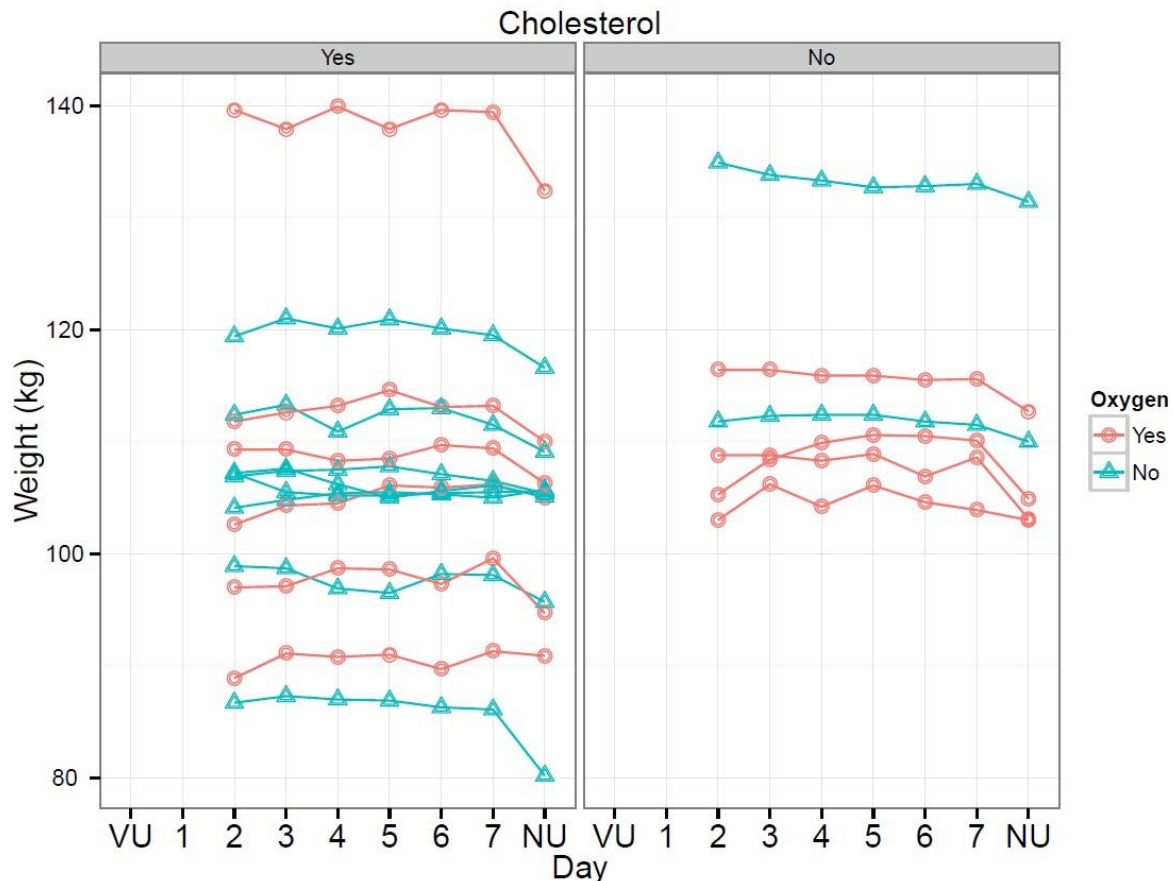


Abbildung 7.2 – Cholesterin: Individuelle Entwicklung in Abhängigkeit vom Gewicht (Verumgruppe: blau, Kontrollgruppe: rot; VU=Voruntersuchung, NU=Nachuntersuchung; links: Erhöhtes Gesamtcholesterin, rechts: normales Gesamtcholesterin)

7.3 Blutzucker

Sowohl der Blutzuckerwert als auch das HbA1c zeigten während der Studienzeit keine signifikante Veränderung. Daher wird hier auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet.

7.4 Biochemische Messungen

Die Wachstumsrate des Basal-Leptins zeigte in der Verumgruppe eine Erhöhung an D14 im Vergleich zu D7, wohingegen es in der Kontrollgruppe zu gegensätzlichen Ergebnissen kam: Die Wachstumsrate des Basal-Leptins zeigte eine Verringerung an D14 im Vergleich zu D8 (Abbildung 7.4). Das Plasma Ghrelin und auch HIF-1a veränderten sich während der Studienperiode nicht signifikant. Auch Fructosamin zeigte während des Verlaufs keine eindeutige Veränderung in den gemessenen Werten.

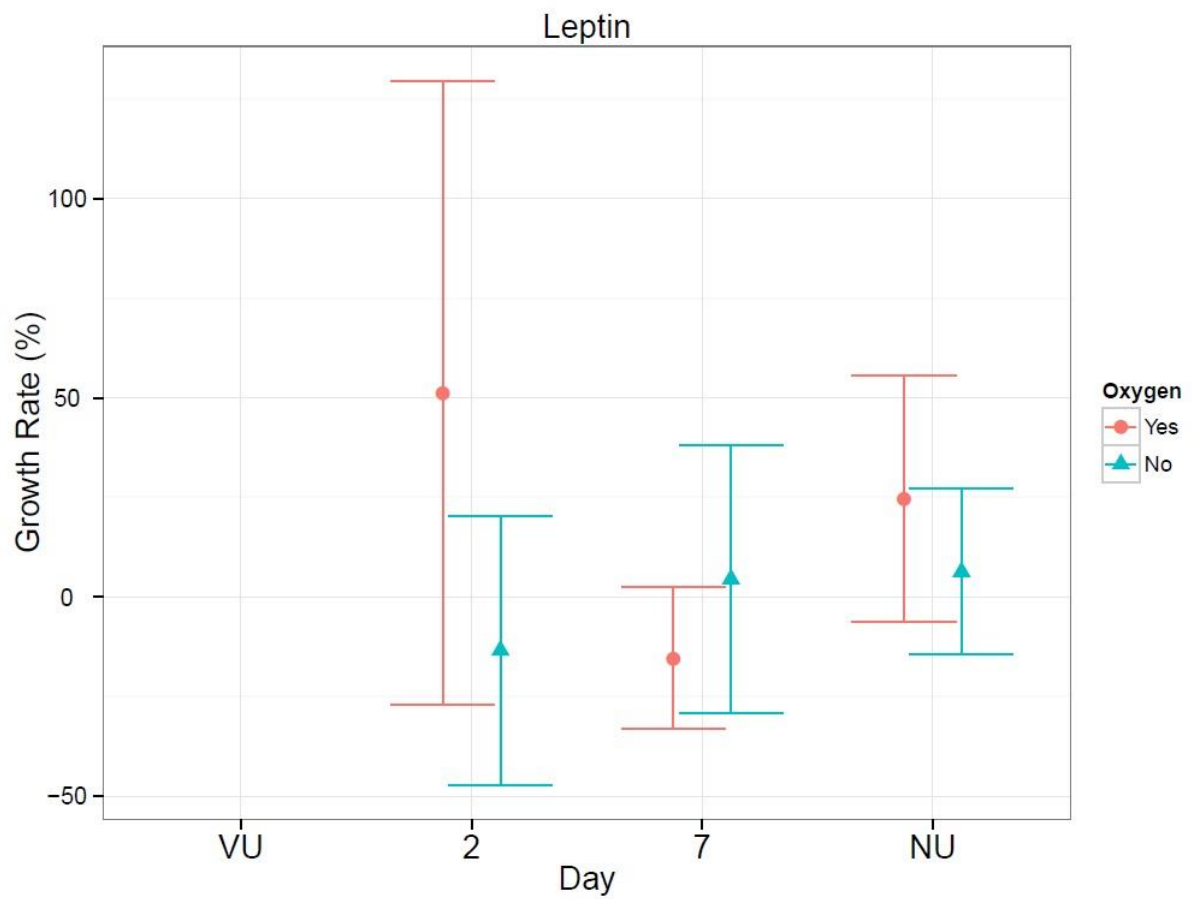


Abbildung 7.4 – Leptin Wachstumsrate: Vergleich beider Gruppen
 (Verumgruppe: blau, Kontrollgruppe: rot; VU=Voruntersuchung,
 NU=Nachuntersuchung;

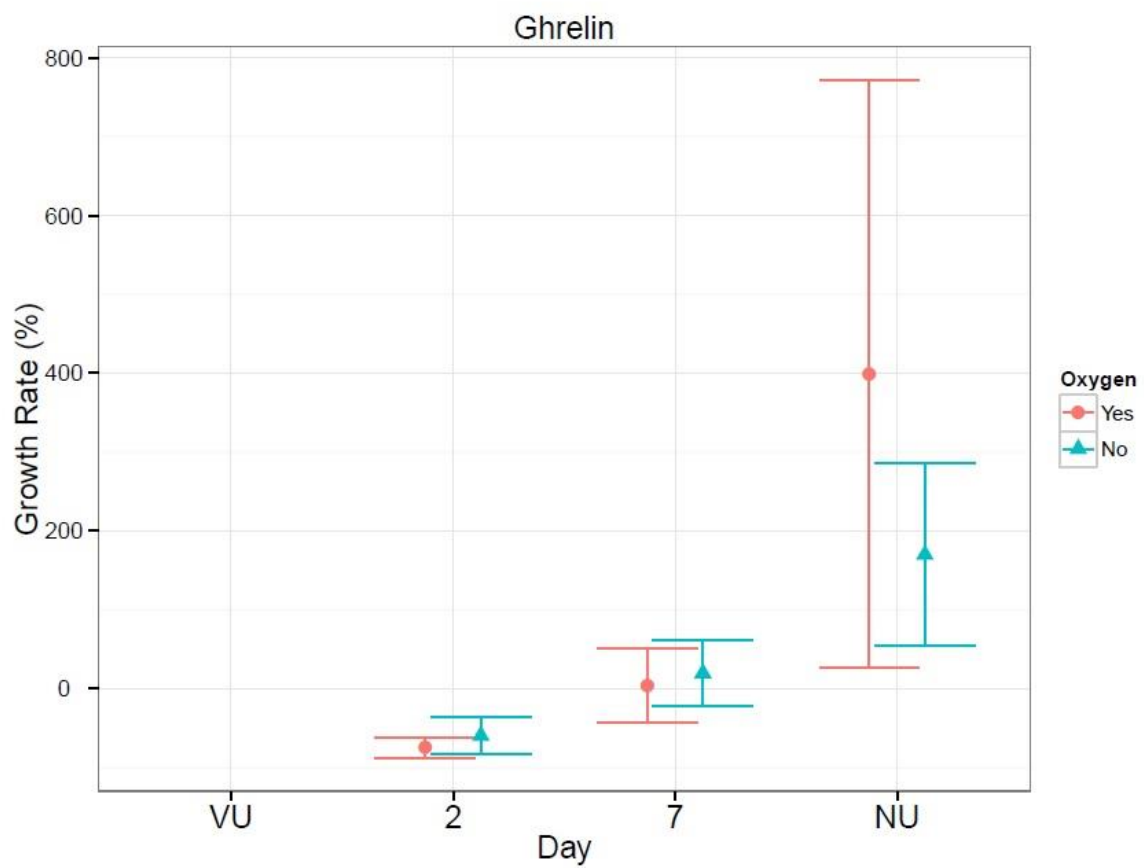


Abbildung 7.4.1 – Ghrelin Wachstumsrate: Vergleich beider Gruppen (Verumgruppe: blau, Kontrollgruppe: rot; VU=Voruntersuchung, NU=Nachuntersuchung;

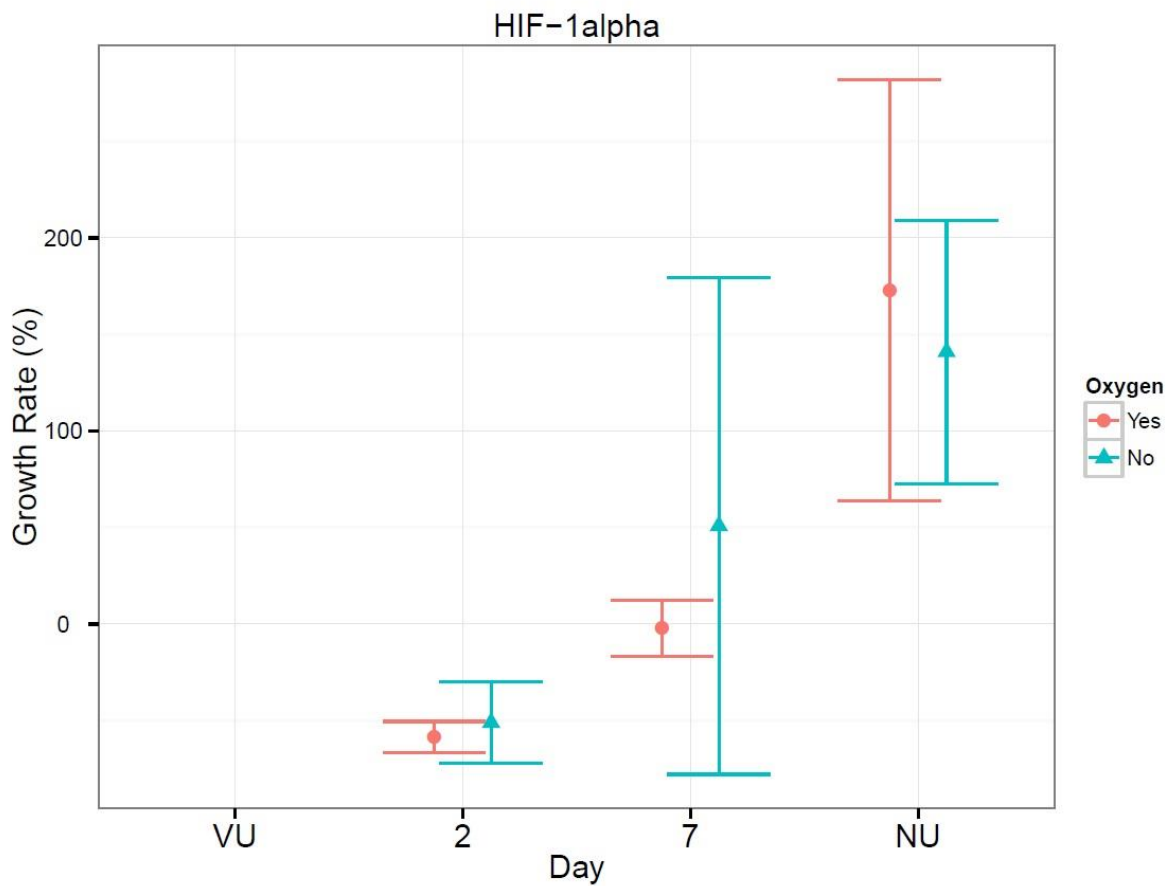


Abbildung 7.4.2 – HIF-1a Wachstumsrate: Vergleich beider Gruppen
 (Verumgruppe: blau, Kontrollgruppe: rot; VU=Voruntersuchung, NU=Nachuntersuchung;

7.5 AMS score (Lake Louise Scoring System)

Während der Studie wurde die Höhenexposition von allen Probanden ohne deutliche Symptome toleriert. Der AMS zeigte in der Verumgruppe zwar eine Reduktion von 1.2 (D7) auf 0.7 (D14) auf, in der Kontrollgruppe jedoch keine deutliche Veränderung: Der relativ niedrige Ausgangswert von 0.42 (D7) reduzierte sich nur unmerklich auf 0.4 (D14).

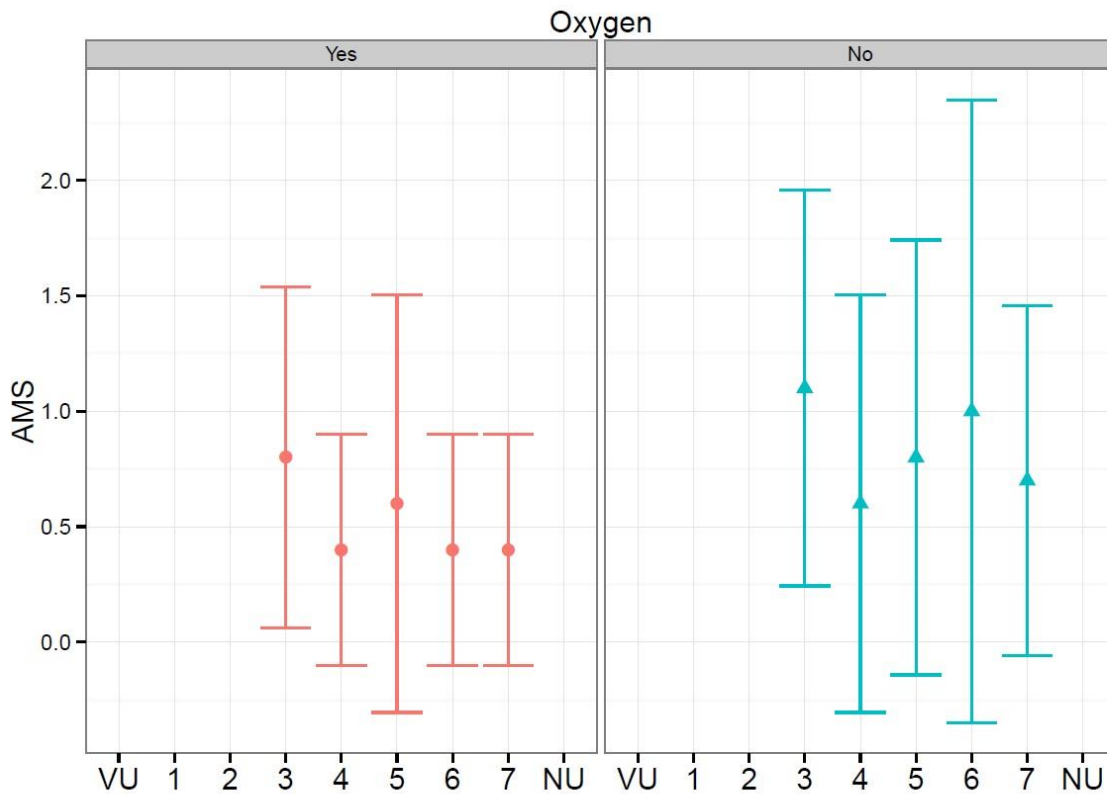


Abbildung 7.5 – AMS (Acute Mountain Sickness Score): Vergleich beider Gruppen (Verumgruppe: blau, Kontrollgruppe: rot; VU=Voruntersuchung, NU=Nachuntersuchung;

7.6 Daten aus der Talmessung/Nachuntersuchung

Die Daten der Nachuntersuchung wurden bereits unter Punkt 7.1 beschrieben. In der Übersichtstabelle (Tabelle 7) wurden alle Daten nochmals genau aufgelistet. Besonders der wiederholte Gewichtsverlust in der Verumgruppe bei der Nachuntersuchung im Zeitraum zwischen D14 und D42 ist innerhalb der Graphik gut erkennbar.

8. Diskussion

8.1 Methodik

Bis auf den Gehtest wurden alle Untersuchungsmethoden auf dem Stilsferjoch unter vergleichbaren Bedingungen wie in München durchgeführt. Der Gehtest auf dem Stilsferjoch wurde an der frischen Luft auf einer großen Dachterrasse mit exakt abgemessenen Distanzen durchgeführt. Die subjektive Belastung der Probanden schien in den Bergen nicht deutlich verstärkt und die von uns während den Untersuchungen verwendeten Methoden waren durchwegs standardisierte Messmethoden. Alle eingesetzten Verfahren und dazugehörigen Messgeräte waren etabliert und werden bis heute täglich in der Klinik verwendet. Der Gehtest wurde jeweils mit einheitlicher Markierung und gleichbleibendem Zeitmessgerät durchgeführt. Weitere Untersuchungsmethoden wie z.B. die 24h-Blutdruckmessung, die Blut-Gas-Analysen und die Blutabnahmen für die Hormonbestimmungen und usw. waren und sind ebenfalls unumstritten. Die Messungen des Gewichts erfolgten mit einer geeichten, waagrecht gelagerten Personenwaage und durch die stetige Verwendung derselbigen konnte das Gewicht bis auf eine Kommastelle exakt berechnet werden. Auch im Vergleich zu den in dieser Dissertation anderen beschriebenen Studien gibt es keine deutliche Abweichung bezüglich der Methodenverwendung. Nur die Art und Weise der Verblindung während unserer Studie stelle eine neue Methodik dar. (**Siehe 8.1.1 Verblindung**)

8.1.1 Verblindung

Einer der Vorteile dieser Studie stellte die Kontrollgruppe und die dazugehörige Verblindung dar. Nach der Voruntersuchung und der Auswahl geeigneter Probanden, welche alle Positivkriterien und keine Negativkriterien aus dem Studienprotokoll erfüllten, wurden die Studienteilnehmer doppelblind auf die beiden Gruppen aufgeteilt. Hierbei wurde ein einfaches Losverfahren verwendet, indem abwechselnd Probanden zu einer der jeweiligen Gruppe zugelost wurden. Dadurch wurde eine Beeinflussung bei der Auswahl einer Gruppe verhindert.

8.1.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Aufgrund der Tatsache, dass die Thematik der Studie für eine breite Bevölkerungsgruppe von Relevanz war, waren durchaus viele potentielle Probanden an einer Teilnahme interessiert. Durch das breit gefächerte Bekanntmachen unserer Studie in überregionalen Medien wie beispielsweise den Münchner Tageszeitungen, der Süddeutschen Zeitung und dem Bayrischen Rundfunk konnten wir eine diverse Populationsgruppe ansprechen. Dies führte dazu, dass wir nicht nur eine bestimmte Gesellschaftsschicht in unserer Studie hatten, sondern eine repräsentative Auswahl. Aus dem Pool möglicher Probanden wurden lediglich diejenigen aussortiert, welche Symptome und Diagnosen unserer

Ausschlusskriterien erfüllten. Diese Herangehensweise schien vor allem interessierte Probanden zu selektionieren. Dies waren exakt die Patienten, welche auf der einen Seite gesundheitlich geeignet waren, um sich in Höhenlagen von über 2760m ü NN zu begeben. Auf der anderen Seite waren diese Probanden auch tatsächlich bereit ihren Gesundheitszustand zu verbessern und damit die Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms durch einen Bergaufenthalt zu reduzieren.



Abb.: 8.1.2 – Probanden auf dem Stilfserjoch (Zustimmung zur Veröffentlichung von Bildmaterial der Probanden vorhanden)

8.1.3 Anamnesegespräch und Voruntersuchung

Während der Phase der Voruntersuchung waren vor allem die Tests bezüglich der Tauglichkeit der Probanden für unsere Studie, die Einhaltung der Einschlusskriterien sowie die Beachtung der Ausschlusskriterien von Bedeutung. Insbesondere akute Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sowie exazerbierte Lungenerkrankungen waren des Öfteren Grund für einen Ausschluss in der Selektion. Hierbei mussten dementsprechend bereits einige Probanden von der Studie ausgeschlossen werden, bei denen eine gesundheitliche Gefährdung durch die Bergluft wahrscheinlich schien. Glücklicherweise musste keiner der ausgewählten Probanden die Studie aus gesundheitlichen Gründen vorzeitig abbrechen. Somit blieben die Ergebnisse bis zur letzten Untersuchung vollständig.

8.1.4 Kapilläre Sauerstoffsättigung und Herzfrequenzmessung

Erwiesenermaßen ist die Messung der kapillären Sauerstoffsättigung mittels transkutaner Pulsoxymetrie sehr exakt. Temper und Barker fanden in ihrer Studie heraus, dass die Messung um nicht mehr als 2-3% von den Oxyhämoglobinwerten, die in vitro mit Multiwellen-Oxymetern bestimmt wurden, abweichen [53]. Ebenfalls verlässlicher und weniger störanfällig als die manuelle Pulsbestimmung ist die automatisierte Herzfrequenzbestimmung durch ein Pulsoxymeter. Bei allen weiteren Messungen wurde jeweils das gleiche Gerät verwendet, sodass wir selbst bei geringen gerätespezifischen Messungenauigkeiten bzw. konstanten Messfehlern gute und vergleichbare Werte bekamen.

8.1.5 Probandensicherheit

Während der gesamten Studienphase, also der Vor- und Nachuntersuchungen sowie während des Bergaufenthaltes, war aus Sicherheitsgründen immer ein Arzt anwesend, der über akutmedizinische Erfahrung verfügte. Ein medizinischer Notfallkoffer, mit dem Symptome der akuten Höhenkrankheit hätten behandelt werden können, stand zu jeder Zeit bereit. Ebenfalls wäre ein Abtransport einer schwer kranken Person jederzeit bzw. auch nachts per PKW oder Helikopter in ein nahe gelegenes Akutkrankenhaus in Bozen möglich gewesen. Keiner dieser Fälle trat während der gesamten Studiendauer ein.

8.1.6 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score

Der Lake Louise Acute Mountain Sickness Score besitzt laut Maggiorini et al. eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 93% für Werte größer als 4 [52]. Daher ist dieser Score bestens geeignet, um eventuelle Anzeichen einer Höhenkrankheit zu erfassen. Dadurch wäre eine frühzeitige Therapie der Höhenkrankheit, durch einen Abstieg ins Tal oder durch zusätzliche Gabe von Sauerstoff, möglich. Ein pathologischer Wert im AMS-Score wurde von keinem unserer Probanden erreicht, sodass wir in diesem Fall nicht therapeutisch eingreifen mussten.

8.1.7 Auswertung der Studiendaten

Alle Blut- und Hormonmessungen wurden von einer Medizinisch-technischen Assistentin mit langjähriger Erfahrung in der Auswertung dieser Werte ausgewertet. Ein zufälliger Fehler, der durch verschiedene Untersucher entstehen würde, konnte somit vermieden werden. Die Daten wurden direkt nach der Messung in ein Computerprogramm übertragen, um Übertragungsfehler möglichst zu vermeiden. Einige zufällig ausgewählte Werte wurden stichprobenartig zusätzlich manuell überprüft und somit als letzte Sicherheit für richtig befunden.

8.1.8 Nachuntersuchung

Bei den abschließenden Untersuchungen nutzten wir wieder das standardisierte „Setting“ der Voruntersuchung.

8.1.9 Leptin/Ghrelin Kits

Bei der Umsetzung der Blutuntersuchungen auf Leptin und Ghrelin wurde standardisiert, wie vom Hersteller empfohlen, vorgegangen. (siehe **4.4.4 Labor – Kits zur Bestimmung von Hormonen**)

8.2 Hinweise auf Höhenkrankheit

Wie in den Ergebnissen sichtbar wird, zeigten sich keinerlei schwere Symptome der Akuten Höhenkrankheit während des Aufenthalts. Trotzdem klagten mehrere Probanden über leichte Müdigkeit und Schlaflosigkeit während dem Bergaufenthalt. Es schien als ob die Probanden, primär die Verumgruppe, die Sauerstoff-ärmere Luft insgesamt gut vertrugen. Obwohl eine reduzierte Nahrungsaufnahme nach einem schnellen Aufstieg in die Berge mit der Schwere des AMS assoziiert ist [37], zeigten sich in unserer Studie solche Symptome nur in geringen Maßen: der AMS Score der Verumgruppe verringerte sich von 1.2 zu Beginn des Aufenthalts (Tag 2, D7) auf 0.7 am Tag 7 (D14). In der Kontrollgruppe hingegen konnten wir keinerlei Veränderung des AMS Score erkennen, dieser Wert blieb unverändert bei 0.4. Das bedeutet, dass positive Effekte eines erhöhten AMS Score hinsichtlich einer Veränderung des Metabolismus nur anfänglich und in geringem Ausmaß bei unserer Studie von Bedeutung gewesen sein konnten.

8.3 Gewichtsveränderung

Dies ist das Hauptthema der Doktorarbeit: die Veränderung des Gewichts durch einen 7-tägigen Aufenthalt auf circa 2800m. Bei Probanden mit einem normalen BMI (19-25) beschrieben mehrere Studien einen Gewichtsverlust während einem Aufenthalt in großer Höhe [7,12]. Ausgehend davon können mehrere Faktoren im Zusammenhang mit einem geringeren Sauerstoffniveau einen Gewichtsverlust hervorrufen. Dies können ein gesteigerter Stoffwechsel, eine veränderte körperliche Belastung, ein reduziertes Hungergefühl, zusammen mit einer reduzierten Substrataufnahme, sowie veränderte endokrine Faktoren sein. Entscheidend für eine Reduktion des Körpergewichts ist bei adipösen Menschen der Wille bzw. der unabdingbare Wunsch dies zu tun, ganz im Gegenteil zu Athleten mit sportlichem Hintergrund. In einer anderen Studie, welche ein ähnliches jedoch einfacheres Studiendesign als unseres besaß [1], konnte ebenfalls ein Gewichtsverlust gemessen werden. Diese Studie enthielt jedoch weder eine Kontrollgruppe noch konnte schlussendlich differenziert werden, ob der gemessene Gewichtsverlust von 1.5kg nach 7 Tagen auf 2200m auf eine reduzierte Kalorieneinnahme, eine geringere körperliche Aktivität oder tatsächlich auf reine hypobare Hypoxie zurückzuführen war. Das Ziel unserer Studie war dementsprechend den Zusammenhang nachzuweisen und den abhängigen Effekt der hypobaren Hypoxie auf das Körpergewicht zu quantifizieren. Daher verbrachte die Kontrollgruppe den Aufenthalt unter gleichen Lebens- und Umgebungsbedingungen wie die Verumgruppe:

das selbige Hotel, analoges Essen und vergleichbare Aktivität. Des Weiteren bekam die Kontrollgruppe zusätzlichen Sauerstoff, sodass bei jedem Proband der Kontrollgruppe das gleiche Sauerstoffniveau (PaO₂) auf 2800m wie im Tal in München erreicht werden konnte. Die körperliche Aktivität war die gleiche für alle Probanden während Tag 1 (D7) und Tag 7 (D14) der Studie in den Bergen. Gemäß unserem Wissensstand ist dies die erste Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, welche zeigt, dass ein Gewichtsverlust bei adipösen Menschen mit Metabolischem Syndrom unter hypobaren, hypoxischen Bedingungen möglich ist. Alle Teilnehmer der Studie wurden angehalten ihr Essverhalten während der Studie wie gewohnt weiterzuführen. Die Menge und Qualität des Essens war hierbei für alle Teilnehmer die gleiche. Es gibt mehrere potentielle Erklärungen dafür, dass eine reduzierte Kalorieneinnahme während Bergaufenthalt zu einem Gewichtsverlust führen kann. Eine mögliche Begründung ist der Appetitverlust als ein bekanntes Symptom des AMS (siehe Kapitel 9.2 Hinweise für Höhenkrankheit). Hierbei ist bekannt, dass sich der Appetit und die Nahrungsaufnahme unterhalb 4500m wieder normalisieren sobald eine Akklimatisierung erfolgt [25]. In Studien, die in hypobaren Kammern von Westerterp und Rose durchgeführt wurden [30, 31], wurden junge gesunde Männer während einer progressiven Dekompression und bei niedriger physischer Aktivität für 31 und 40 Tage untersucht. Wie auch in unserer Studie stellten die Autoren hierbei eine Reduktion des Körpergewichts fest und diese fiel sogar höher als von ihnen erwartet aus. Doch der mittlere atmosphärische Druck in unserer Studie lag bei 533 mmHg (=710 hPa), sodass wir diese Studien nicht zum direkten Vergleich heranziehen können. Nur die bereits erwähnte Studie von Lippl et al. [1] hatte ein ähnliches Studiendesign wie unseres. In deren nicht-placebo kontrollierten Studie zeigten sie einen Gewichtsverlust von 1.54kg in 7 Tagen auf. An diesem Punkt konnte in unserer Studie in der Verumgruppe nur ein Gewichtsverlust von 0.67Kg aufgezeigt werden (D14). Die Kontrollgruppe wiederum wies am Ende der Studie (D14) einen Gewichtszuwachs von 1.46Kg auf. Diese Tendenz in der Kontrollgruppe scheint für uns durch das ansprechende Essen im Hotel auf 2760m (Hotel Genziana) bedingt zu sein, kann aber nicht wissenschaftlich belegt werden. Dadurch aßen wohl alle Probanden tendenziell mehr als zu Hause. Zudem wurde in weiteren Studien sowohl von einer Verringerung in der Wahrnehmung von Hunger in hypobarer Hypoxie [7, 15] als auch von einem früher eintretenden Sättigungsgefühl unter diesen Bedingungen [26] berichtet. Eine Gruppendynamik und nicht ausreichende Erfassung der Nahrungsaufnahme mögen zusätzliche Faktoren sein, die eine exakte Bestimmung der Ursachen eines möglichen Gewichtsverlustes in dieser Studie unmöglich machen [27,28,29]. Jedoch zeigt sich anhand der Daten der Nachuntersuchung eine Bestärkung unserer Studienergebnisse, da das gemessene Körpergewicht der Verumgruppe nach vier Wochen (D42) nochmals eine Reduktion um 1.8kg (p-Wert: 0.004) ergab. Dieses Ergebnis ist die eigentliche bemerkenswerte Größe unserer Studie, da wir keinen sogenannten „Jo-Jo“-Effekt bei den Probanden bemerkten. Für diesen Effekt schienen vorausgegangene Diäten der Grund zu sein, welche wir nicht durchgeführt hatten. Interessanterweise zeigte sich in der Kontrollgruppe ebenfalls ein deutlicher Gewichtsverlust im Rahmen der Nachuntersuchung. Diese scheint auf die bereits angesprochene Veränderung der Lebens-

und Essgewohnheiten zurückzuführen zu sein. Unsere Placebo-kontrollierte Studie bestätigt den angenommenen Effekt von Lippl et al., dass ein Aufenthalt in hypobarer Hypoxie zu einem länger anhaltenden Memory Effekt in Bezug auf das Körpergewicht, auch noch vier Wochen nachdem sie von den Bergen zurückkamen, führt. Die Frage, ob ein längerer Aufenthalt unter den Bedingungen auf der Berghöhe zu einem noch längerfristigen Effekt führt, bleibt hier unbeantwortet. Gleiches gilt für die Fragestellung, ob z.B. hypobares Training diese Ergebnisse ebenfalls bestätigen kann, um eventuell neue Erkenntnisse und Möglichkeiten in der Behandlung der Adipositas zu gewinnen. Des Weiteren muss auch eine Antwort für die Möglichkeit einer künstlich erzeugten Hypoxie-Situation auf LA gefunden werden. Wu et al [35] fanden in ihrer Studie heraus, dass Chinesen die über einen längeren Zeitraum hypobarer Hypoxie ausgesetzt waren, einen möglichen Akklimatisierungseffekt über 5 Monate Aufenthalt auf niedriger Höhe zeigten [35]. Dies könnte auch in unserer Studie für die Erhaltung des Gewichts und weiterer Parameter vier Wochen nach unserer Bergstudie relevant sein. Die Ergebnisse unserer Studie widerspiegeln dementsprechend die Daten der Metaanalyse von L. Hobbins et al [54]. Sie zeigten eine Reduktion des Körpergewichts im Durchschnitt von -4% bis -2%. Unsere Ergebnisse befinden sich in diesem Ergebnis-Bereich.

8.4 Leptin

Der Unterschied in der Gewichtsentwicklung zwischen den beiden Gruppen könnte auch durch einen anderen wichtigen Parameter, welchen wir in der Studie untersuchten, bedingt sein: dem Leptin. Dieses von Adipozyten gebildete Hormon nimmt eine bedeutende Schlüsselrolle für die reduzierte Nahrungsaufnahme ein. Die Mehrheit der Studien, die Normalgewichtige als Probanden eingeschlossen hatten, zeigten eine Reduktion des Plasma-Leptin Levels mit [9, 32] und ohne [10, 11] signifikantem Gewichtsverlust auf entsprechend großer Höhe. Im Gegensatz dazu wurde die Erkenntnis durch Ergebnisse anderer Studien wiederum konterkariert, da diese Leptin Werte mit Gewichtsverlust [12] und stabilem Gewicht [13] zeigten. Die direkte Vergleichsstudie von Lippl et al. [3] auf 2650m und zwei andere Studien auf 4100m mit gesunden und untrainierten Männern berichteten von einer Erhöhung des Plasma-Leptin Levels [7, 8]. In Einklang mit diesen drei vorhergehenden Studien zeigten die Probanden unserer Verumgruppe ebenfalls ein erhöhtes Plasma-Leptin Level unter vergleichbarer ausgeprägter Hypoxie (pO₂ 52.37 mmHg). Sieben Tage nach dem Beginn der Studie war die prozentuale Wachstumsrate des Leptins signifikant gestiegen und lag bei 4.5% (p-Wert: 0.127) in der Verumgruppe. Währenddessen zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Reduktion der Wachstumsrate des Leptins in der gleichen Zeit von 15.2% (p-Wert: 0.179). Folglich ist hinsichtlich des Leptinwerts ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen, welcher ursächlich für die unterschiedliche Entwicklung des Gewichts während des Bergaufenthalts sein kann. Diese Tendenz konnte Lippl et al. damals in seiner Studie nicht in dieser Art feststellen und stellt somit ein besonderes Merkmal unserer Studienergebnisse dar. Hypobare Hypoxie scheint also die Bildung des

Plasma-Leptins in großer Höhe zu stimulieren. Dieser Effekt scheint vorerst unabhängig vom Körpergewicht zu sein. Einen möglichen Mechanismus beschreibt Grosfeld und Mitarbeiter in ihrer Studie [33] in welcher Hypoxie die Genexpression des Leptins in einer humanen Zelllinie mittels Hypoxia-inducible Faktor 1 (HIF-1) stimulierte. Diese Erkenntnis muss allerdings erst noch durch weitere klinische Studien vollständig bewiesen werden. Als weiteres Beispiel gilt die Studie von Schobersberger et al [14], welche adipöse Probanden in großer Höhe untersuchte, ohne dass sich das Plasma-Leptin veränderte. Hier mag es jedoch sein, dass der durchschnittliche BMI der Probanden unserer Studie von Beginn an höher war. Dazu kam, dass sich die Studiengruppe bei Schobersberger et al im Gegensatz zu unserer Studie nur auf 1700m, also auf moderater Höhe, befand und zudem in dieser Höhe wohl auch ein zu geringer Grad an Hypoxie vorherrschte. Vor allem die Tatsache, dass unsere Kontrollgruppe eine konträre Reduktion des Plasma-Leptins am Ende des Bergaufenthalts (D14) aufzeigte, kann als ein Beweis dafür angesehen werden, dass Leptin eine entscheidende Rolle im Stoffwechsel und dem Körpergewicht in großer Höhe spielt. Diese von uns gemessene Gewichtsreduktion in der Verumgruppe nach 4 Wochen (D42) war zugleich auch assoziiert mit einem ähnlichen Level an Plasma-Leptin zu diesem Zeitpunkt (D42). Objektiv betrachtet bleibt es jedoch unklar, warum die Kontrollgruppe vier Wochen nach dem Bergaufenthalt ebenfalls eine deutliche Gewichtsreduktion aufwies. Dies kann zwar auch durch die gesteigerte Wachstumsrate des Leptins bedingt sein (24.6%, D42), allerdings ist diese Steigerung wiederum nicht auf ein reduziertes Sauerstoffniveau zurückzuführen. Erst nach der Rückkehr und ohne die besonderen Ernährungsbedingungen während dem Hotelaufenthalt, kam es zu einer deutlichen Gewichtsreduktion in beiden Gruppen, welche auf die individuellen und normalisierten Essgewohnheiten der Probanden zu Hause zurückzuführen ist. Aus diesem Grund kann man sagen, dass trotz des gesteigerten Leptin-Levels, dieses Hormon nicht alleine ausschlaggebend für den Gewichtsverlust sein kann.

8.5 Ghrelin

Das Hormon Ghrelin verhält sich zum Körpergewicht invers und spielt unter anderem im Metabolismus des Hungergefühls eine wichtige Rolle [14]. In der Literatur findet man zweierlei Ergebnisse hinsichtlich des Ghrelin Levels: sowohl erniedrigte als auch unveränderte basale Ghrelin Werte in großer Höhe [8, 12, 35]. In der Studie von Erdmann et al zeigten sich bei Normalgewichtigen niedrigere basale Ghrelin Levels. Demnach ist hier wohl keine klare Tendenz sicht- und messbar. In unserer Studie konnten wir keine große Differenz zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Ghrelins messen, sodass wir das Hormon Ghrelin nicht als einen entscheidenden Faktor in diesem Kontext sehen. Obwohl sich in unseren beiden Gruppen die Level an basalem Ghrelin reduzierten (D14), konnten wir keine Steigerung des selbigen nach dem Gewichtsverlust beobachten. Die fehlende Anhebung könnte daran liegen, dass die absolute Summe des Gewichtsverlusts zu gering war. Erst vier Wochen nach dem Höhenaufenthalt (D42), als beide Gruppen

Gewicht verloren, stieg Ghrelin in beiden Gruppen an. Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit Benso et al. [12] und Lippl et al. [3] in deren Studien die Ghrelin Level auch trotz Gewichtsreduktionen nahezu unverändert blieben. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung respektive dem Sauerstoffpartialdruck und Ghrelin feststellen.

8.6 Lungenfunktion

Physiologische Effekte in großer Höhe beeinflussen die Fähigkeit der Probanden, auf die veränderten Umwelteinflüsse in Tallage (LA) zu reagieren und verbessern die Lungenfunktion. Während deren Aufenthalt auf dem Stifserjoch waren die Probanden der Verumgruppe einem substantiell niedrigeren Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) ausgesetzt als sie es in München gewohnt waren. Diese relative Hypoxie zwang die Verumgruppe ihre respiratorische Aktivität auf physische Anstrengung in den Bergen anzupassen. Die gesteigerte Akklimatisierung der Lungenfunktion zeigt sich in der Reduktion des PaCO_2 während des sieben-tägigen Aufenthalts in den Bergen. Ergänzend konnte man in der Kontrollgruppe das Gegenteil feststellen, wodurch die These verstärkt wird. Zusätzlich vermag es die akklimatisierte Lungenfunktion den Probanden erlaubt haben, sich im Tal nach dem Bergaufenthalt anzustrengen, ohne sich dabei außer Atem zu fühlen. Zusammen mit dem erhöhten Level an Hämoglobin könnte diese Tatsache einer der zweitrangigen Gründe, als sogenannter Speicher- oder Erinnerungseffekt auf LA, sein und daher geholfen haben das Gewicht zu halten bzw. weiter zu reduzieren.

8.7 Glukose & Insulin

Metabolische Parameter wie beispielsweise Glukose und Insulin änderten sich während der Studiendauer nicht signifikant und zeigten darüber hinaus auch keine Differenzen zwischen der Kontroll- und der Verumgruppe. Für eine klare Unterscheidung benötigt man wohl möglich eine deutlich stärkere Körpergewichtsreduktion, um eine Veränderung dieser Parameter zu erreichen. Der HbA_{1c} Wert zeigte in der Studie von Lippl et al. zwar eine Reduktion, jedoch konnte dies in unserer Studie nicht festgestellt werden. Daher wird in dieser Dissertation kein detailliertes Augenmerk auf HbA_{1c} gelegt.

8.8 Cholesterin

Der Höheneinfluss auf Plasmalipide wird in der Literatur äußerst inkonsistent beschrieben. Hierbei wurden sowohl positive [38,39,40] als auch negative Effekte [41,42] und sogar gar keine Veränderungen nach Höhengaufenthalten gemessen [14,43]. In unserer Studie konnte zwar keine signifikante Veränderung des Cholesterins festgestellt

werden, jedoch verringerte sich der HDL-Wert in der Verumgruppe von 48.7 ± 10.9 mg/dl (D1) auf 45.5 ± 9.1 mg/dl (D14). Diese Veränderung war in der späteren Nachuntersuchung nach vier Wochen bereits wieder ausgeglichen (48.1 ± 9.3 , D42). Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des HDLs zum Zeitpunkt D1 (von 50.4 ± 14.4) auf (47.9 ± 12.3) bei D42. Die Ergebnisse des LDLs wiederum blieben in der Verumgruppe relativ konstant, wohingegen die Kontrollgruppe in der Nachuntersuchung (D42) einen signifikanten Abfall (von 103.7 ± 21.2 (D1) auf 95.5 ± 22.5 (D42)) zeigte. Diese Entwicklung scheint aber aufgrund der großen Zeitspanne nicht auf den Einfluss der Studie zurückzuführen zu sein. Das Gesamtcholesterin veränderte sich nicht signifikant während der Studie. Die Triglycerid-Werte zeigten wiederum bis hin zu D14 (204.4 ± 125.8 mg/dl (D1), 182.6 ± 48.7 mg/dl (D14)) eine abfallende Tendenz, welche sich jedoch zum Zeitpunkt D42 wieder ins Gegenteil umkehrte (209.7 ± 111.4 mg/dl (D42)). Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe eine gegensätzliche Tendenz, da sich eine Reduktion der Triglyceride während des Bergaufenthalts zwar als positiver Effekt verdeutlicht, jedoch diese Wirkung nur kurz und unzureichend anhielt. L. Hobbins et al [54] zeigte wie in der Einleitung beschrieben inkonsistente Ergebnisse. Auch unsere Ergebnisse waren annähernd deckungsgleich.

8.9 Zusammenfassung

Um die Diskussion zusammenzufassen, kann man sagen, dass wir eine Gewichtsreduktion übergewichtiger Probanden der Verumgruppe mit Metabolischem Syndrom auf einer Höhe von 2760m de facto nachweisen konnten. Vergleichsweise nahm die Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum innerhalb von sieben Tagen an Gewicht zu. Die Gewichtsreduktion scheint von einem höheren Spiegel an Leptin und nicht von einer reduzierten Nahrungsaufnahme zu kommen. Mit unserem Studienprofil, der bisher einzigartigen Placebo-kontrollierten Studie auf dieser Höhe, den beiden Gruppen die unter den gleichen Lebensbedingungen, aber unterschiedlichen Sauerstoff-Konditionen

lebten, konnten wir die vorausgegangene Studie von Lipps et al. zum Großteil bestätigen. Das Besondere unserer Studie und der darin enthaltenen Ergebnisse ist, dass der reduzierte Wert des Körpergewichts in der Verumgruppe nicht nur gehalten werden konnte, sondern zusätzlich ein weiterer Gewichtsverlust vier Wochen nach dem Bergaufenthalt auftrat. Dies könnte einen großen Einfluss auf die weitere Therapie bei Fettleibigkeit haben und stellt einen Ausblick hinsichtlich alternativer Therapiemöglichkeiten dar. Jedoch sollte erwähnt werden, dass auf eine medikamentöse Behandlung im Rahmen der Therapie dennoch wohl kaum verzichtet werden kann.

9. Ausblick

In der Vergangenheit erwies sich die Idee Leptin als Appetitzügler und Wirkstoff einzusetzen als nicht wirksam, da man feststellte, dass die meisten adipösen Menschen bereits relativ hohe Spiegel dieses Hormons aufwiesen. Jene Patienten mit einem erhöhten appetitsteigernden Empfinden wiesen demnach keinen Mangel an Leptin (Leptin-Defizienz) auf, vielmehr litten diese an einer gewissen Leptin-Resistenz. In diesem Zustand unterbleibt die Wirkung des Leptins auf die Neuronen, sodass kein Sättigungsgefühl erworben werden kann. Der eigentliche Wirkmechanismus des Leptins

hierbei ist bis dato noch nicht vollständig aufgeklärt. Im Rahmen unserer Studie konnten wir durch unsere Ergebnisse zu einem besseren Verständnis der Rolle des Leptins beitragen, indem wir einen direkten Zusammenhang zwischen dem Zustand der hypobaren Hypoxie und dem metabolischen Stoffwechsel herstellen konnten. Jedoch bleibt die Frage, ob und inwiefern man Leptin direkt zur als Therapiemaßnahme einsetzen könnte weiterhin ungeklärt. Als Ausblick dieser Studie sehe ich die Möglichkeit mit weiteren Nachforschungen an unsere Studienergebnisse anzuknüpfen beziehungsweise diese zu manifestieren und die Rolle des Leptins im Rahmen der Therapie des Metabolischen Syndroms noch weiter zu erforschen.

Es bleiben meiner Ansicht nachfolgende

Fragestellungen interessant:

- 1. Welche Höhe bzw. welcher Hypoxie-Grad scheint der ideale Ausgangswert für die gewünschten Effekte?**
- 2. Wie lange sollte der Zeitraum unter hypobarer Hypoxie gewählt werden?**
- 3. Gibt es Möglichkeiten diesen „Bergzustand“ im Tal zu simulieren und gleichzeitig ähnlich positive Effekt hervorzurufen?**

Beschreibung der Variablen

Probandennummer: Individuell vergeben vor Studie, zur Zuordnung

Oxygen: Zusätzliche Gabe von Sauerstoff sodass normale Sauerstoffsättigung wie im Tal gegeben ist.

Körpergröße: in cm

BMI: Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m²)

Hypertonie: Bluthochdruck als Eingangskriterium

Diabetes: Erhöhter Blutzucker als Eingangskriterium

Cholesterin: Erhöhte Cholesterin-Werte als Eingangskriterium

AMS: Acute Mountain Sickness Score, subjektiver Test zur Bestimmung des Ausmaßes der Akuten Höhenkrankheit

AMS Symptome: s.o., welche Symptome treten auf

Glucose: Labor, bestimmt durch Blutabnahme

Insulin: Labor, bestimmt durch Blutabnahme

HbA1c: Langzeitblutzuckerwert

pH: Laborwert, Anzeichen für Alkalose/Azidose

Cholesterin: Labor, bestimmt durch Blutabnahme

HDL: Labor, bestimmt durch Blutabnahme

Triglyceride: Labor, bestimmt durch Blutabnahme

proBNP: Labor, bestimmt durch Blutabnahme

Fructosamin: Labor, bestimmt durch Blutabnahme

pO₂: Sauerstoffpartialdruck

pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck

Oxygen Saturation PO₂: Sauerstoffsättigung, gemessen per Puls-Oxymeter

Oxygen Saturation (BGA): Sauerstoffsättigung, gemessen per Blutgas Analyse

HB: Hämoglobin, Labor

Verum: Verumgruppe, Untersuchungsgruppe, „Berggruppe“

Controll: Kontrollgruppe, „Talgruppe“

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1: Medizinische Klinik LMU München Innenstadt (Quelle:
<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-IV/bilder/de/Eingang-Ambulanz.jpg>).....Seite 23

Abbildung 4.2: Hotel Genziana (Quelle: www.hotelgenziana.com).....	Seite 24
Abbildung 5.3: Studienprotokoll.....	Seite 29
Abbildung 7.1: Gewicht: Vergleich beider Gruppen.....	Seite 37
Abbildung 7.1.1: Gewicht: Individuelle Entwicklung.....	Seite 38
Abbildung 7.2: Cholesterin: Individuelle Entwicklung in Abhängigkeit vom Gewicht.....	Seite 39
Abbildung 7.4: Leptin Wachstumsrate: Vergleich beider Gruppen.....	Seite 40
Abbildung 7.4.1: Ghrelin Wachstumsrate: Vergleich beider Gruppen.....	Seite 41
Abbildung 7.4.2: HIF-1a Wachstumsrate: Vergleich beider Gruppen.....	Seite 42
Abbildung 7.5: AMS (Acute Mountain Sickness Score): Vergleich beider Gruppen.....	Seite 43
Abbildung 8.2.1: Probanden auf dem Stilfserjoch.....	Seite 45

Tabellenverzeichnis

2.1 Kriterien Metabolisches Syndrom, Internat. Diabetes Federation (IDF).....	Seite 12
5.3.1 Übersicht Studie und Untersuchungen.....	Seite 30

Literaturverzeichnis

1. Lippl, F.J., et al., *Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects*. Obesity (Silver Spring), 2010. 18(4): p. 675-81.
2. Ge, R.L., et al., *The body weight loss during acute exposure to high-altitude hypoxia in sea level residents*. Sheng Li Xue Bao, 2010. 62(6): p. 541-6.

3. Westerterp, K.R., *Energy and water balance at high altitude*. News Physiol Sci, 2001. 16: p. 134-7.
4. Urdampilleta, A., et al., *Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity*. J Physiol Biochem, 2012. 68(2): p. 289-304.
5. Schobersberger, W., et al., *Austrian Moderate Altitude Studies (AMAS): benefits of exposure to moderate altitudes (1,500-2,500 m)*. Sleep Breath, 2010. 14(3): p. 201-7.
6. Savourey, G., et al., *Evaluation of the Lake Louise acute mountain sickness scoring system in a hypobaric chamber*. Aviat Space Environ Med, 1995. 66(10): p. 963-7.
7. Tschop, M., et al., *Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite*. Lancet, 1998. 352(9134): p. 1119-20.
8. Benso, A., et al., *Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers*. Eur J Endocrinol, 2007. 157(6): p. 733-40.
9. Aeberli, I., et al., *Disturbed eating at high altitude: influence of food preferences, acute mountain sickness and satiation hormones*. Eur J Nutr, 2013. 52(2): p. 625-35.
10. Hamad, N. and S.P. Travis, *Weight loss at high altitude: pathophysiology and practical implications*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. 18(1): p. 5-10.
11. Butterfield, G.E., et al., *Increased energy intake minimizes weight loss in men at high altitude*. J Appl Physiol (1985), 1992. 72(5): p. 1741-8.
12. Maffei, M., et al., *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects*. Nat Med, 1995. 1(11): p. 1155-61.
13. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. N Engl J Med, 1996. 334(5): p. 292-5.
14. Erdmann, J., et al., *Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin, and type 2 diabetes*. Diabetes, 2005. 54(5): p. 1371-8.
15. Shukla, V., et al., *Ghrelin and leptin levels of sojourners and acclimatized lowlanders at high altitude*. Nutr Neurosci, 2005. 8(3): p. 161-5.
16. Vats, P., et al., *Leptin may not be responsible for high altitude anorexia*. High Alt Med Biol, 2004. 5(1): p. 90-2.
17. Zaccaria, M., et al., *Decreased serum leptin levels during prolonged high altitude exposure*. Eur J Appl Physiol, 2004. 92(3): p. 249-53.
18. Bailey, D.M., et al., *Evidence against redox regulation of energy homeostasis in humans at high altitude*. Clin Sci (Lond), 2004. 107(6): p. 589-600.
19. Woolcott, O.O., et al., *Serum leptin levels in dwellers from high altitude lands*. High Alt Med Biol, 2002. 3(2): p. 245-6.
20. de Leon, A.C., et al., *Hemodynamics and metabolism at low versus moderate altitudes*. High Alt Med Biol, 2011. 12(2): p. 179-86.
21. Schobersberger, W., et al., *Austrian Moderate Altitude Study 2000 (AMAS 2000). The effects of moderate altitude (1,700 m) on cardiovascular and metabolic variables in patients with metabolic syndrome*. Eur J Appl Physiol, 2003. 88(6): p. 506-14.
22. Morici, G., et al., *Plasma leptin and vascular endothelial growth factor (VEGF) in normal subjects at high altitude (5050 m)*. Arch Physiol Biochem, 2013.
23. Yingzhong, Y., et al., *Regulation of body weight by leptin, with special reference to hypoxia-induced regulation*. Intern Med, 2006. 45(16): p. 941-6.

24. Snyder, E.M., et al., *Overnight hypoxic exposure and glucagon-like peptide-1 and leptin levels in humans*. Appl Physiol Nutr Metab, 2008. 33(5): p. 929-35.
25. Zhang, H., et al., *Hypoxia-inducible factor directs POMC gene to mediate hypothalamic glucose sensing and energy balance regulation*. PLoS Biol, 2011. 9(7): p. e1001112.
26. Palmer, B.F. and D.J. Clegg, *Ascent to altitude as a weight loss method: The good and bad of hypoxia inducible factor activation*. Obesity (Silver Spring), 2013.
27. Kayser, B., *Nutrition and high altitude exposure*. Int J Sports Med, 1992. 13 Suppl 1: p. S129-32.
28. Wasse, L.K., et al., *Influence of rest and exercise at a simulated altitude of 4,000 m on appetite, energy intake, and plasma concentrations of acylated ghrelin and peptide YY*. J Appl Physiol (1985), 2012. 112(4): p. 552-9.
29. Riepl, R.L., et al., *Influence of acute exposure to high altitude on basal and postprandial plasma levels of gastroenteropancreatic peptides*. PLoS One, 2012. 7(9): p. e44445.
30. Riedl, S., et al., *Adaptation of ghrelin and the GH/IGF axis to high altitude*. Eur J Endocrinol, 2012. 166(6): p. 969-76.
31. Simon-Schnass, I.M., *Nutrition at high altitude*. J Nutr, 1992. 122(3 Suppl): p. 778-81.
32. Kelly, K.R., et al., *Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans*. Metabolism, 2010. 59(2): p. 200-5.
33. Martinez, D., et al., *Brown adipose tissue: is it affected by intermittent hypoxia?* Lipids Health Dis, 2010. 9: p. 121.
34. Tin'kov, A.N. and V.A. Aksenov, *Effects of intermittent hypobaric hypoxia on blood lipid concentrations in male coronary heart disease patients*. High Alt Med Biol, 2002. 3(3): p. 277-82.
35. Greie, S., et al., *Improvement of metabolic syndrome markers through altitude specific hiking vacations*. J Endocrinol Invest, 2006. 29(6): p. 497-504.
36. Netzer, N.C., R. Chytra, and T. Kupper, *Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia*. Sleep Breath, 2008. 12(2): p. 129-34.
37. Zhou, Q., et al., *A randomly-controlled study on the cardiac function at the early stage of return to the plains after short-term exposure to high altitude*. PLoS One, 2012. 7(2): p. e31097.
38. Meeuwssen, T., I.J. Hendriksen, and M. Holewijn, *Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia*. Eur J Appl Physiol, 2001. 84(4): p. 283-90.
39. Strauss-Blasche, G., et al., *Vacation at moderate and low altitude improves perceived health in individuals with metabolic syndrome*. J Travel Med, 2004. 11(5): p. 300-4.
40. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. 23(5): p. 469-80.
41. Skilton, M.R., et al., *A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences*. Atherosclerosis, 2007. 190(2): p. 416-22.

42. H, T., *Das Metabolische Syndrom - Beginn Des "Tödlichen Quartetts"?* Journal for Cardiology, 2005. 12 (Supplementum 12): p. 6-7.
43. Heiner Greten, F.R., Tim Greten, *Innere Medizin, . Glukosestoffwechsel*, ed. H.G. Franz Rinninger. Vol. 13. 2010, Thieme. 1241.
44. Federation, I.D., *The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome*. 2006, Sir George Alberti, Paul Zimmet, Jonathan Shaw, Scott M. Grundy. p. 24.
45. Rigby, N., *Fighting diabetes and obesity: what has been done so far*. DiabetesVoice, 2005. 50(3): p. 35-37.
46. A. Wirth, A.P., A. Steinmetz, C. Albus, Birna Bjanason-Wehrens, C. Cordes, I.-W. Franz. E. Hoberg, M. Karoff, G. Klein, D. Willemsen, T. Witt, H. Völler, *Das Metabolische Syndrom - Empfehlungen für die kardiologische Rehabilitation*. herzmedizin, 2006. 23(3): p. 140-144.
47. John B. West, R.B.S., James S. Milledge, Andrew Luks, *High Altitude Medicine and Physiology*. Vol. 5. 2012, Hodder Arnold: Hodder Arnold. 584.
48. Andrew J Pollard, D.R.M., *Bergmedizin - Höhenbedingte Erkrankungen und Gesundheitsgefahren bei Bergsteigern*. Vol. 1. 2007, Verlag Hans Huber: Verlag Hans Huber. 199.
49. Schneider, M., et al., *Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate*. Med Sci Sports Exerc, 2002. 34(12): p. 1886-91.
50. G. Badtke, H.B., D. Bültermann, W. Daecke, P. Deibert, F.C. Dimeo, C. Erggelet, A. Gollhofer, H. Hebestreit, H.-C. Heitkamp, A. Hirschmüller, W. Hubmann, D. König, U. Korsten-Reck. M. Loew, H. Lohrer, M. Möhrle, A. Nieß, D. Parsch. C.D. Reimer, B. Richter, R. Schmelzeisen, A. Schmid. A. Schmidt-Trucksäss, H. Schmitt, D. Schnell, Y.O. Schumacher, H. Striegel, K. Tetzlaff, N. Weyer, R. Wolff, M. Zimmer, *Sportmedizin für Ärzte*. Vol. 2. 2010, Deutscher Ärzte Verlag Deutscher Ärzte Verlag GmbH Köln. 642.
51. F. Berghold, H. Brugger, M. Burtcher, W. Domej, B. Durrer, R. Fischer, P. Paal, W. Schaffert, W. Schobersberger, G. Sumann, *Alpin- und Höhenmedizin*, Springer Verlag, 2015
52. M. Maggiorini, A. Müller, D. Hofstetter, P. Bärtsch, O. Oelz, *Assessment of acute mountain sickness by different score protocols in the Swiss Alps*. Aviat Space Environ Med, 69(12): 1186-1192, Dec 1998.
53. K. K. Tremper, S.J. Barker, *Pulse Oximetry*. Anesthesiology, 70(1): 98-108, Jan 1989
54. L. Hobbins, S. Hunter, N. Gaoua, and O. Girard, *Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 313 R251-264, July 2017

Anhang

A. Probandeninformation

PROBANDEN-INFORMATION UND
EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Studientitel:

Titel: HAMSTR High Altitude Metabolic Syndrom Treatment

Kontrolliert randomisierte doppelblinde Studie zur Verbesserung von Risikofaktoren bei Patienten mit Metabolischem Syndrom in hypobarer Hypoxie.

Studienleitung:

PD Dr. med. Rainald Fischer

Pneumologie, Medizinische Klinik V, Innenstadt

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität

Ziemssenstr. 1

80336 München

Tel.: 089-5160-7535

Sehr geehrter Proband,

bitte lesen Sie dieses Informationsblatt sorgfältig durch, es enthält wichtige Informationen über diese Studie. Sie können sich vollkommen frei entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht, und Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden. Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, hat dies keinerlei Einfluss auf Ihre weitere medizinische Versorgung. Sie wollen vielleicht auch erst mit einem Familienangehörigen / Freund sprechen, bevor Sie sich zu einer Teilnahme entschließen. Bitten Sie Ihren Studienarzt / Ihre Studienärztin oder das studienbetreuende Personal, Ihnen alles, was Sie nicht verstehen, zu erklären.

Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung

Sehr geehrter Proband,

im Folgenden erfahren Sie zuerst etwas über die Krankheit, die wir untersuchen wollen und die bisherigen Möglichkeiten der Behandlung. Anschließend wird Ihnen das Versuchsprotokoll erläutert.

Hypertonus (Bluthochdruck) und Übergewicht sind ein großes und wichtiges Gesundheitsproblem weltweit und Hauptrisikofaktoren für eine große Anzahl an chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel das Metabolische Syndrom und andere Herz-Kreislauf-Ereignisse. Die World Health Organization spricht global von mehr als 400 Millionen Erwachsenen Übergewichtigen. Das metabolische Syndrom ist einer der bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Es beinhaltet Bluthochdruck, Übergewicht, erhöhte Cholesterinwerte und Diabetes.

Erste Studien beschreiben einen positiven Effekt eines Aufenthaltes in hypobarer Hypoxie (höhenbedingte druckverminderte Sauerstoffarmut) auf Blutdruck und Körpergewicht. Dabei hat die Sauerstoffveränderung in der Höhe (auf ca. 2700m) positive Effekte auf oben genannte Erkrankungen. Durch den verminderten Sauerstoffgehalt kommt der Körper in einen Zustand der vermehrten innerlichen Aktivität. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie wurde z.B. nach einer Woche Höhengaufenthalt auf 2650 m ein langfristig (noch nach vier Wochen nachweisbarer) blutdrucksenkender Effekt festgestellt. Auch wurde gezeigt, dass hypobare Hypoxie während einem Höhengaufenthalt ursächlich für einen Gewichtsverlust bei Probanden mit und ohne Vorerkrankungen ist. Allerdings hat ein Aufenthalt in Höhe nicht nur Einfluss auf das Gewicht. Weitere Studien berichten von einer Verbesserung der Herzfunktion (Ruhepulssenkung), welche bis mehrere Wochen nach dem Höhengaufenthalt nachweisbar ist. Auch der Vergleich von Belastungs-EKGs, die vor und nach einem Aufenthalt in Höhe gemacht wurden, spricht für einen positiven Nutzen von hypobarer Hypoxie. Des Weiteren wird eine positive Stimulation sozialer Aspekte wie Aktivität und Stimmung der Probanden während und nach einem Ferien-Aufenthalt in der Höhe beobachtet. Folglich ist anzunehmen, dass ein einfacher verlängerter Aufenthalt unter hypobarer Hypoxie die generelle Leistungsfähigkeit von Patienten mit metabolischem Syndrom verbessert.

Zielsetzung und Zweck der Studie

Sie sind eingeladen, an einer Studie zur Untersuchung des Einflusses von hypobarer Hypoxie (höhenbedingter Sauerstoffverminderung) auf die größten Risikofaktoren für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems teilzunehmen.

Sie verbringen eine Woche in einem Hotel auf dem Stilfserjoch (ca. 2700m) in Norditalien. Dabei werden wir außer Blutabnahmen keine invasiven Untersuchungen durchführen.

Sie helfen uns dabei herauszufinden, inwiefern der Aufenthalt in den Bergen und der damit verbunden hypobaren Hypoxie (verringertes Sauerstoffangebot) als mögliche Therapieform für Bluthochdruck, Übergewicht, erhöhte Blutfettwerte und Diabetes geeignet ist. Ziel dabei ist, möglichst genaue Erkenntnisse und Ergebnisse über den Effekt der hypobaren Hypoxie zu bekommen.

Was erwartet Sie, wenn Sie an dieser Studie teilnehmen? Was wir von Ihnen dazu noch benötigen?

Zuerst einmal müssen Sie männlich und im Alter zwischen 40 und 70 Jahre sein. Für die Studie ist ein BMI (Body-Mass-Index = Körpergewicht in Kilogramm / (Körpergröße in Meter)² (Körpergröße in Meter)) von 30 oder höher erforderlich. Zusätzlich benötigen Sie 3 der folgenden 5 Kriterien:

- erhöhten Blutdruck (größer als 130/85mmHg)
- Bauchumfang größer bzw. gleich 102cm
- erhöhte Blutfettwerte (Triglyceride \geq 150 mg/dl)
- niedriges HDL (kleiner bzw. gleich 40mg/dl)

- erhöhten Blutzucker (Glukose ≥ 110 mg/dl nüchtern)

Basismessung:

Vor dem Höhengaufenthalt wird eine Basismessung durchgeführt. Zu diesem Termin müssen Sie nüchtern (12 Stunden ohne Essen) in München erscheinen. Dabei werden folgende Dinge untersucht:

- Anamnese, körperliche Untersuchung mit Anthropometrie (zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien werden Körpermaße abgenommen)
- Ruhe-Blutdruckmessung (mit Blutdruckmanschette am ruhenden Probanden)
- 6-Minuten-Geh-Test (auf einem vorgegebenen Rundkurs so viel wie möglich innerhalb von 6 Minuten gehen)
- kapilläre Blutgase (aus dem Ohrläppchen),
- SaO₂ zur Bestimmung der individuellen Leistungsfähigkeit (Sauerstoffsättigungsmessung mit einem kleinen Gerät, das an die Fingerbeere gehalten wird)
- Blutuntersuchungen (Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-C, LDL-C, Triglyceride, Glucose, HbA1c, C-reaktives Protein, Leber- und Nierenwerte. Ghrelin, Leptin, Insulin, usw.)
- Fragebögen (zur Stimmungskontrolle und Beurteilung der Merkfähigkeit in der Höhe)

Wir würden Sie bitten folgende Untersuchungsbefunde von Ihrem Hausarzt zur Erstuntersuchung nach München mitzubringen:

- Langzeit – Blutdruckmessung (24 h Langzeit-Blutdruck-Messung)
- Ruhe-EKG

(Aufzeichnung einer Standard 12 Kanal-EKG Messung in liegender Position

über eine Dauer von 10s und einem Rhythmusstreifen über 60s bei

Papiergeschwindigkeiten von 50 bzw. 10mm/s)

Höhenaufenthalt:

Für die Anfahrt zum Stilfserjoch sind Sie selbst verantwortlich. Wir würden Sie bitten, Ihre Fahrt so zu planen, dass Sie pünktlich um 12 Uhr Mittags ankommen.

Nun erfolgt die für Sie nicht erkennbare Einteilung in eine Verum- und eine Kontrollgruppe:

Verumgruppe:

Als Proband der Verumgruppe sind Sie den Sauerstoffverhältnissen der Umgebungsluft ausgesetzt. Damit Sie aber nicht wissen, dass Sie Umgebungsluft atmen, wird ihnen eine Sauerstoffbrille, aus welcher nur Pressluft strömt, gegeben. Diese Brille mit dem dazugehörigen kleinen Rucksack tragen Sie während Ihres gesamten Aufenthalts. Im Zimmer und nachts wird es möglich sein, an einem Pressluftkonzentrator angeschlossen zu sein, damit Sie nicht immer den Rucksack tragen müssen. Für eine Stunde täglich ist es erlaubt, die Sauerstoffbrille abzunehmen (zum Baden oder Duschen).

Kontrollgruppe:

Als Proband der Kontrollgruppe sind Sie quasi den gleichen Sauerstoffverhältnissen wie in München ausgesetzt. Das ermöglichen wir durch die Gabe von Sauerstoff über Nasenbrillen, die Sie während Ihres gesamten Aufenthalts tragen müssen. Im Zimmer und nachts wird es möglich sein, an einem Sauerstoffkonzentrator angeschlossen zu sein, damit Sie nicht immer den Rucksack tragen müssen. Für eine Stunde täglich ist es erlaubt, die Sauerstoffbrille abzunehmen (zum Baden oder Duschen).

Allen Probanden werden zusätzlich zur Aktivitätsüberwachung handliche Schrittzähler gegeben.

Die weiteren Untersuchungen unterscheiden sich nicht von denen der Voruntersuchung. Allerdings werden wir die Daten geheim erheben, sodass Sie keinen Einblick in die Ergebnisse haben. Um aber einen Überblick über Häufigkeit und Intensität zu bekommen, lesen Sie sich folgende Tabelle aufmerksam durch.

	Tag1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Blutdruckmessung	X	X	X	X	X	X	X
Wiegen	X	X	X	X	X	X	X
Bauch-umfang		X					X
Blut-entnahme	X	X					X
6-Minuten-Geh-Test	X						X
Blutgasanalyse		X				X	

Nach den Untersuchungen an Tag 7 sind Sie für Ihre Heimreise wieder eigenverantwortlich.

Nachuntersuchung:

Zur Nachuntersuchung 4 Wochen nach Ihrem Höhengaufenthalt kommen Sie bitte erneut nüchtern nach München und bringen nun **aktuelle** Befunde von Ihrem Hausarzt mit. Wir benötigen:

- Langzeit – Blutdruckmessung (24 h Langzeit-Blutdruck-Messung (nach dem Höhengaufenthalt gemessen))
- Ruhe-EKG

(Aufzeichnung einer Standard 12 Kanal-EKG Messung in liegender Position)

über eine Dauer von 10s und einem Rhythmusstreifen über 60s bei

Papiergeschwindigkeiten von 50 bzw. 10mm/s (nach dem Höhengaufenthalt gemessen)

Zum Schluss werden die Untersuchungen der Basismessung wiederholt.

Risiko-Nutzen-Abwägung

In die Studie werden Personen eingeschlossen, die an weit verbreiteten Grunderkrankungen (Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes, Fettstoffwechselstörung) leiden. Diese Grunderkrankungen bei diesen Patienten sind mittels ihrer Dauermedikation und -therapie stabil eingestellt, dass sie im täglichen Leben wenig bis keine Einschränkungen erfahren.

Der Aufenthaltsort während des gesamten Studienzeitraums ist eine Hotelanlage am Stilfserjoch, also ein üblicher Urlaubsort, in Norditalien. Mit einer Höhe von knapp 2800m.ü.M., ist das Stilfserjoch auch ein bekannter Alpenpass, ohne bekannte höhere Risiken, der jederzeit von jedermann mit dem Auto erreicht werden kann.

Die Gefahr durch einen Höhengaufenthalt an einer schwerwiegenden Höhenkrankheit (z.B. Höhenlungenöden oder Höhenhirnödem) zu erkranken sind in Höhen von 2500-3000m ü.M. nicht zu erwarten, dennoch können sich leichte Symptome (wie z.B. Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, allgemeine Mattheit) in den ersten Tagen des Aufenthaltes einstellen. Es kann während der Studie zu jeder Zeit Sauerstoff gegeben werden, so dass bei schwerwiegenden Symptomen eine zügige Therapie möglich ist und bei Notwendigkeit kann jederzeit eine Talfahrt mit Auto oder auch dem Rettungsdienst verlassen werden.

Sollten andere Gesundheitsstörungen auftreten, die nicht durch den Höhengaufenthalt bedingt sind, besteht auch hier jederzeit die Möglichkeit, die Studie abzubrechen bzw. eine Abklärung durch einen herbeigerufenen Arzt oder im Krankenhaus durchführen zu lassen.

Die durchgeführten Untersuchungen entsprechen medizinischen Routineuntersuchungen, so dass hierbei keine besonderen Risiken zu erwarten sind. Alle Untersuchungen, inkl. aller Blutabnahmen erfolgt durch medizinisches Personal. Eine ärztliche Aufsicht wird bei allen invasiven Untersuchungen (z.B. Blutabnahmen) dabei sein.

Aus den Ergebnissen der Studie ist ein erheblicher wissenschaftlicher Nutzen zu erwarten, so können durch die Ergebnisse möglicherweise Aufschlüsse über die Bedeutung von Höhengaufenthalten in der Behandlung des weit verbreiteten Metabolischen Syndroms gewonnen werden und somit in Abhängigkeit von den Ergebnissen ein wichtiger Beitrag zur Therapieentscheidung bei diesem Krankheitsbild geleistet werden.

Der Nutzen für Sie als Teilnehmer ist eine ausführliche Einweisung sowie ein Informationsblatt über die Höhengauglichkeit und Ihre Veränderungen während der Studie. Des Weiteren geht die Studienleitung von einer Besserung der zu messenden Parameter aus, sodass das Befinden der Teilnehmer sich steigern wird. Vor allem steht der langfristige Nutzen solcher Aufenthalte bei dieser Studie im Vordergrund.

Zu guter Letzt profitieren Sie von einem kostenfreien Bergaufenthalt mit der Möglichkeit, Ihre gesundheitliche Situation zu verbessern.

Welche Verantwortlichkeiten haben Sie?

Es ist unbedingt erforderlich, dass Sie den Prüfarzt vor Beginn der Prüfung über bisherige Erkrankungen und von Ihnen eingenommene Medikamente informieren. Geben Sie auch an, ob und wogegen Sie allergisch oder besonders empfindlich sind. Ebenso ist es notwendig, alle während der Prüfung auftretenden Gesundheitsbeeinträchtigungen, Störungen des Wohlbefindens oder Behandlungsänderungen dem Prüfarzt mitzuteilen, auch wenn Sie einen Zusammenhang mit der Untersuchung für unwahrscheinlich halten.

Auswertung der erhobenen Daten

Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet. Auch bei einer Veröffentlichung der Studienergebnisse wird die Identität der Studienteilnehmer nicht bekannt.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Herr PD Fischer und Vertreter. Die Unterlagen werden in der LMU München aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Versicherungsschutz/Aufwandsentschädigung

Während des Höhengaufenthalts sind Sie durch keine Probandenversicherung bei einem Zwischenfall versichert. Der Abschluss einer Reisekrankenversicherung ist zu empfehlen.

Das Forschungsvorhaben wird durch die Deutsche Gesellschaft für Berg- und Expeditionsmedizin e. V. unterstützt. Eine Aufwandsentschädigung kann nicht geleistet werden.

Freiwilligkeit / Studienabbruch

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Nachdem Sie dieses Informationsblatt gelesen und mit Ihrem Arzt über die Durchführung der Studie gesprochen haben, sollten Sie entscheiden, ob Sie bereit sind, die Anforderungen der Kontrollbesuche und der notwendigen Untersuchungen auf sich zu nehmen.

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, werden Sie gebeten, die beigefügte Einverständniserklärung zu unterschreiben und eigenhändig zu datieren. Sie dürfen während der Studiendauer nicht an anderen klinischen Studien teilnehmen.

Sie haben das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme zu widerrufen. Ein Widerruf Ihres Einverständnisses wird keinerlei nachteilige Folgen hinsichtlich Ihrer weiteren medizinischen Behandlung haben. Auch Ihr Arzt / Ihre Ärztin kann Sie aus der Studie herausnehmen, wenn er / sie zu der Auffassung kommt, dass es besser für Sie ist, weil sich zum Beispiel Ihr Zustand verschlechtert hat oder Sie eine andere Erkrankung entwickelt haben.

Sie werden von Ihrem Prüfarzt umgehend informiert, falls während des Studienverlaufes neue Erkenntnisse über die Folgen einer Höhenexposition gewonnen werden, die Ihre Entscheidung, an der Studie teilzunehmen, beeinflussen könnten.

Kontaktpersonen

Wenn Sie noch weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Herrn PD Dr. med. Rainald Fischer

Tel.-Nr. 089 5160 7546

Bitte bewahren Sie dieses Informationsblatt auf.

Schriftliche Einwilligung und datenschutzrechtliche Erklärung zur Teilnahme am Forschungsprojekt „HAMSTR High Altitude as Metabolic Syndrom Treatment” - Kontrolliert randomisierte doppelblinde Studie zur Verbesserung von Risikofaktoren bei Patienten mit Metabolischem Syndrom in hypobarer Hypoxie.

Ich,

(Name des Probanden)

wurde von

(Name der/s aufklärenden Ärztin/Arztes)

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der wissenschaftlichen Prüfung eingehend aufgeklärt. Der Ablauf der Prüfung und der Zweck der Untersuchung wurden mir erläutert. Über die möglichen unerwünschten Wirkungen des Höheng Aufenthaltes bin ich aufgeklärt worden. Ich habe die Probandeninformation und die Einwilligung und datenschutzrechtliche Erklärung gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Mein/e Ärztin/Arzt hat mir Gelegenheit gegeben, weitere Fragen zu stellen, ich hatte ausreichend Zeit zu dieser Entscheidung.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung entstehen.

Eine Kopie der Probandeninformation und der unterschriebenen Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Hiermit erkläre ich mich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung meiner persönlichen Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Informationsschrift einverstanden.

.....
.....

Ort, Datum

Probanden

(vom Probanden eigenhändig datiert)

Unterschrift

des

Der Proband wurde von mir über die Studie aufgeklärt

.....

Ort, Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden Arztes

B. Infoblatt Proband

INFORMATIONEN ZU IHREM AUFENTHALT AUF DEM STILFSERJOCH

Studientitel:

HAMSTR High Altitude as Metabolic Syndrom Treatment

Kontrolliert randomisierte doppelblinde Studie zur Verbesserung von Risikofaktoren bei Patienten mit Metabolischem Syndrom in hypobarer Hypoxie.

Sehr geehrter Proband,

wir freuen uns sehr Sie auf dem Stilfserjoch begrüßen zu dürfen.

Im nachfolgenden Text finden Sie alle relevanten Informationen zur Ihrem Aufenthalt auf dem Stilfserjoch.

Anfahrt: Gerne können Sie mit dem Auto oder per Bahn anreisen. Wir versuchen, wie individuell besprochen, Fahrgelegenheiten mit anderen Probanden zu organisieren. Die Anreise per Bahn ist auch möglich, aber zeitlich länger (bis Meran). Es ist aktuell unklar, ob für die Auffahrt am Stilfserjoch eine Mautgebühr erhoben wird.

Adresse: Hotel Genziana***, <http://www.hotelgenziana.com/homeger.html> Stilfserjoch - Bormio (SO) - P.IVA 00574360145, TEL: +390342904523 oder +390342903788

Parkplätze: vorhanden

Zeitpunkt: Bitte planen Sie Ihre Reise so dass Sie pünktlich am Samstag gegen 1400 Uhr im Hotel sind. Je nach individueller Absprache entweder der 22.6.2013 oder der 29.6.2013

Was sie mitbringen müssen: Bitte denken Sie an Ihre Medikamente die Sie regelmäßig einnehmen (auch Sauerstoffmaske bei Schlafapnoe)! Denken Sie bitte auch an etwaige Notfallmedikamente. Bringen Sie Ihre Lieblingsspiele oder andere Freizeitbeschäftigungen, Bücher und das Original der Probandeninformation mit. Es handelt sich um einen ganz normalen Hotelaufenthalt.

Probandeninfo: Bitte eine eingescannte oder fotografierte Kopie der Probandeninformation an die Email-Adresse stilfserjoch2013@gmail.com bis Montag, den 17.6.2013 12 Uhr senden! Das Original bringen Sie bitte zu Ihrem Aufenthalt auf das Stilfserjoch mit.

TV-Aufnahmen: Der Bayrische Rundfunk begleitet dieses spannende Projekt und zeigt in der Sendung „Gesundheit“ Dienstags um 1900 Uhr Ausschnitte. Falls Sie nicht in den Aufzeichnungen zu sehen sein wollen, geben Sie uns bitte Bescheid.

Ihre Studienbetreuer sind Herr **Martin Karasz** und Herr **Beatus Buchzik**.

Bei **Rückfragen** melden Sie sich bitte unter 0049-172 1354254.

Wir freuen uns mit Ihnen zusammen eine tolle Woche auf dem Stilsferjoch zu verbringen – mit Hochspannung erwarten wir die Ergebnisse danach.

Mit herzlichen Grüßen

Ihr Martin Karasz und Beatus Buchzik

C. Studienprotokoll/Ethikantrag

Zum Forschungsprojekt

Titel: HAMSTR High Altitude as Metabolic Syndrom Treatment

Kontrolliert randomisierte doppelblinde Studie zur Verbesserung von Risikofaktoren bei Patienten mit Metabolischem Syndrom in hypobarer Hypoxie.

Datum: 14.05.2013

Studienleitung:

PD Dr. Rainald Fischer

Pneumologie, Medizinischer Klinik, Innenstadt

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität

Ziemenstraße 1

80336 München

Tel.: 0049 (0)89 5160 7535

Inhaltsverzeichnis

Synopsis...

1 Einleitung

2 Zielstellung

3 Studienpopulation

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

3.3 Kontrollgruppe

4 Projektablauf

4.1 Projektdauer

4.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

4.3 Genereller Ablauf der Studie

4.4 Untersuchungen

4.4.1 *Anamnese und körperliche Untersuchung*

4.4.2 *Anthropometrie*

4.4.3 *Ruhe-EKG*

4.4.4 *Blutabnahme*

4.4.5 *Spiro-Ergometrie*

4.4.6 *Grundumsatz-Messung*

4.4.7 *6-min-Gehtest*

4.4.8 *Depression Scale, Acute Mountain Sickness Score*

4.4.9 *Langzeit-Blutdruckmessung*

4.4.10 *Blutgasanalyse*

4.4.11 *Schrittzähler*

4.4.12 *Ruhe-Blutdruckmessung*

5 Biometrische Planung und Auswertung

5.1 Studiendesign

5.2 Fallzahlkalkulation

5.3 Auswertungsmethoden

6 Studiendokumentation und Archivierung

6.1 Dokumentation der Studiendaten

6.1.1 *Datenbank*

6.1.2 *Patientenidentifikationsliste*

6.2 Archivierung

7 Ethische und Rechtliche Grundlagen

7.1 Aufklärung und Einwilligung des Probanden

7.2 Vorzeitiger Studienabbruch durch den Probanden

7.3 Risiko-Nutzen-Analyse

7.4 Unerwünschte Ereignisse und Abbruch der Studie

7.5 Datenschutz und Schweigepflicht

7.6 Ethikkommission

8 Finanzielle Vereinbarung

9 Versicherung

10 Beteiligte Kliniken und Institute

Synopsis

Titel

HAMSTR: Kontrolliert randomisierte doppelblinde Studie zur Verbesserung von Risikofaktoren bei Patienten mit Metabolischem Syndrom in hypobarer Hypoxie.

Hintergrund

Hypertonus und Übergewicht sind ein großes und wichtiges Gesundheitsproblem weltweit und Hauptrisikofaktoren für eine große Anzahl an chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel das Metabolische Syndrom und andere kardiovaskuläre Ereignisse. Die World Health Organization spricht global von mehr als 400 Millionen Erwachsenen übergewichtigen. Das metabolische Syndrom ist einer der bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Erste Studien beschreiben einen positiven Effekt eines Aufenthaltes in hypobarer Hypoxie auf Blutdruck und Körpergewicht.

Ziel der Studie ist die Untersuchung des Effekts von chronischer Hypoxie über eine Woche auf Patienten mit metabolischem Syndrom. Die Verblindung wird erzielt, indem der Hälfte der Probanden 24 h/die Sauerstoff über Nasenbrille zugeführt wird. Die andere Hälfte erhält nur Umgebungsluft über Sauerstoffbrille.

Studienziele

Primäres Studienziel:

- Reduktion des diastolischen Blutdruckes, gemessen mittels 24 h RR, nach Höhengedächtnis über eine Woche.

Sekundäre Studienziele:

Hypobare Hypoxie über eine Woche bewirkt darüber hinaus:

- Senkung des systolischen Blutdruck
- Gewichtsreduktion
- Senkung der Herzfrequenz
- Verbesserung der Belastbarkeit (Spiroergometrie & 6 min Gehstest)
- Senkung Grundumsatz

- Senkung Leptin & ProBNP
- Senkung HbA1c
- Senkung Ghrelin
- Senkung Triglyceride, HDL, LDL, Cholesterin
- Senkung Depression Scale

Studiendesign

Kontrollierte randomisierte, doppelblinde Studie

Studienpopulation

Einschlusskriterien:

- männlich
- BMI > 30 oder
- Metabolisches Syndrom (mind. 3 der 5 Kriterien):
 - Hypertriglyceridämie [$\geq 150\text{mg/dl}$], erhöhter Bauchumfang [$\geq 102\text{cm}$],
 - niedriges HDL [$\leq 40\text{mg/dl}$], Bluthochdruck [$\geq 130/85\text{mmHg}$],
 - Glukose [$\geq 110\text{mg/dl}$ nüchtern]
- Alter: 40-70 Jahre
- vorliegende schriftliche Einwilligung nach vorheriger ausführlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- nicht stabile bzw. unkontrollierte koronare Herzerkrankung
- nicht stabile bzw. unkontrollierte Herzinsuffizienz
- Unkontrollierter Bluthochdruck
- Schlecht eingestellter Diabetes Mellitus
- Maligne Erkrankungen
- Pulmonale Hypertonie
- nicht stabile oder unkontrolliertes Asthma bronchiale
- COPD Grad III/IV bzw. C D nach GOLD
- Bekannte Höhenunverträglichkeit
- Akute broncho- pulmonale Infektion

- Geschäftsunfähiger Patient, der nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie zu verstehen.

Probandenzahl

- N=20 (10 pro Gruppe)
 - Parallelgruppendesign mit zwei unverbundenen Gruppen
 - Alphaniveau (zweiseitig): 5%
 - Power: 80 %
 - Erwartete Änderung des diastolischen Blutdrucks in der Verumgruppe (Mittelwert +/- Standardabweichung: -3,3 +/- 2,7 mmHg)
 - Erwartete Änderung des diastolischen Blutdrucks in der Kontrollgruppe 0,0 +/- 2,7 mmHg)
- Mit PS Power and Sample Size (Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program', Controlled Clinical Trials 1990; 11:116-28) und 11 Patienten pro Gruppe sollte eine Power von 77,8% zu erzielen sein.

Statistische Analyse

Mittels deskriptiver Statistik werden Häufigkeiten, Mittelwerte, Standardabweichungen, Varianz, Minima und Maxima untersucht.

Für Mehrfachmessungen wird eine Post-Hoc-Analyse mittels Anova durchgeführt. Für die statistische Auswertung wird das Programm SPSS für Windows verwendet.

Zeitplan

Beginn des Projekts 15.06.2013, voraussichtliches Projektende 31.12.2014

Projektleitung

PD Dr. Rainald Fischer
Pneumologie, Medizinischer Klinik, Innenstadt
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Ziemsenstrasse 1
80336 München
Tel.: 0049 (0)89 5160 7535

Biometrie

Dr. Alexander Crispin,

Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und
Epidemiologie
Marchioninistraße 15,
81377 München

Ethikkommission

Prof. Dr. med. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät
LMU München
Marchioninistraße 15
81377 München

1 Einleitung

Hypobare Hypoxie kann für Patienten mit metabolischem Syndrom möglicherweise nicht nur negative (vorübergehender Blutdruckanstieg, Hyperventilation), sondern auch positive Effekte haben.

Es konnte auch gezeigt werden, dass sich eine Gewichtsreduktion erzielen lässt.

Daneben wurde bei Patienten mit arterieller Hypertonie nach einer Woche Höhengaufenthalt auf 2650m ein langfristig (noch nach vier Wochen nachweisbar) blutdrucksenkender Effekt festgestellt, sowohl systolisch als auch diastolisch⁽¹⁾.

Übergewicht ist ein großes und gravierendes Gesundheitsproblem weltweit. Es ist Hauptrisikofaktor für eine große Anzahl an chronischen Erkrankungen wie das Metabolische Syndrom mit Hypertonie, anderen kardiovaskulären Ereignissen und Diabetes Typ II. Die World Health Organization (WHO) nennt global mehr als 400 Millionen Erwachsene als übergewichtig. Daher müssen neue Herangehensweisen gefunden werden, um das Gewichtsproblem zu lösen.

Es hat sich gezeigt, dass hypobare Hypoxie während einem Höhengaufenthalt ursächlich für einen Gewichtsverlust bei Probanden mit und ohne Vorerkrankungen ist^(1,5). Die Gewichtsreduktion belief sich dabei auf bis zu 2,2% auf 2200m nach einem dreiunddreißig-tägigen Aufenthalt⁽⁵⁾. Die Ursachen können vielfältiger Art sein und es ist bisher noch nicht endgültig geklärt, ob eine reduzierte Einnahme an Kalorien aufgrund geringeren Appetits⁽¹¹⁾, eine verstärkte Körperaktivität^(2,9) oder die alleinige Hypoxie mit hormoneller Änderung Grund für die Abnahme des Gewichts ist. Erste Studien verdeutlichen^(3,13), dass die reduzierte Energieaufnahme nicht ausschließlich mit Hypoxie oder Veränderungen der Zusammensetzung gastrointestinaler Hormone assoziiert ist. Nur der Anstieg des Leptins korreliert mit dem SaO₂⁽⁸⁾, das Glucagon-like Peptid (GLP-1) dagegen nicht⁽⁷⁾. Wiederum zeigte sich der positive Einfluss des Hypoxia-inducible factor (HIF) auf die Regulation des POMC Gens welches die Gewichtszunahme reguliert⁽⁴⁾. Wobei es wichtig scheint, wie effektiv man akklimatisiert, über welchen Zeitraum sich der Höhengaufenthalt auf extremen Höhen zieht und wie ausgeglichen die Nahrungsaufnahme erfolgt^(12,12). Nach 35 Tagen zeitweiliger Hypoxie bei Mäusen wurde zusätzlich eine Reduktion des braunen adipösen Fettgewebes deutlich⁽⁶⁾.

Allerdings hat ein Aufenthalt in Höhe nicht nur Einfluss auf das Gewicht⁽¹⁷⁾. Weitere Studien⁽¹⁵⁾ berichten von einer Verbesserung der Herzfunktion (Ruhepulssenkung), welche bis mehrere Wochen nach dem Höhengaufenthalt nachweisbar ist. Auch der Vergleich von Spiroergometrie-Ergebnissen⁽¹⁶⁾, die vor und nach einem Aufenthalt in Höhe gemacht wurden, spricht für einen positiven Nutzen von hypobarer Hypoxie.

Des Weiteren wird eine positive Stimulation sozialer Aspekte wie Aktivität und Stimmung der Probanden während und nach einem Ferien-Aufenthalt in der Höhe beobachtet ⁽¹⁰⁾. Folglich ist anzunehmen, dass ein einfacher verlängerter Aufenthalt unter hypobarer Hypoxie die generelle Leistungsfähigkeit von Patienten mit metabolischem Syndrom verbessert.

2 Zielstellung

Ziel der geplanten Studie ist es, herauszufinden, ob ein signifikanter Unterschied unter hypobarer Hypoxie auf verschiedene Parameter des metabolischen Syndroms besteht. Die Ergebnisse sollen die klinische Einschätzung und Bedeutung eines Hypoxie-Aufenthalts für davon betroffene Patienten besser möglich machen.

Primäres Studienziel von *HAMSTR* ist die Senkung des diastolischen Blutdrucks nach einem Höhengaufenthalt von sieben Tagen auf 2800 m ü. M.

Weitere wichtige Studienziele sind die Reduktion des Körpergewichtes, die Verbesserung der Leistungsfähigkeit, die Modulation des Stoffwechsels und die Verbesserung der Stimmungslage.

Durch das Studiendesign soll eine möglichst klare Antwort und Verwertbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag gegeben werden.

Darüber hinaus werden weitere Parameter bestimmt, mit denen belegt werden soll, dass ein kurzzeitiger Aufenthalt in Höhe weitere positive Effekte für Patienten mit metabolischen Syndrom hat. Ausschlaggebend ist dabei der Vergleich zwischen den vor der Studie erhobenen Werten und denen des Follow-Up. Das genaue Ablaufschema ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

3 Studienpopulation

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die in das Projekt einzuschließenden Probanden mit Metabolischem Syndrom werden per Zeitungsannonce rekrutiert. Dabei werden Zeitungen ausgewählt, die ein großes Verbreitungsgebiet in Süddeutschland haben.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Männer zwischen 40 und 70 Jahren
- BMI > 30 und
- Metabolisches Syndrom (definiert als Syndrom mit mind. 3 der 5 Kriterien: Hypertriglyceridämie [$\geq 150\text{mg/dl}$], erhöhter Bauchumfang [$\geq 102\text{cm}$], niedriges HDL [$\leq 40\text{mg/dl}$], Bluthochdruck [$\geq 130/85\text{mmHg}$], Glukose [$\geq 110\text{mg/dl}$])
- vorliegende schriftliche Einwilligung nach vorheriger ausführlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien

- nicht stabile bzw. unkontrollierte koronare Herzerkrankung

- nicht stabile bzw. unkontrollierte Herzinsuffizienz
- Unkontrollierter Bluthochdruck
- Schlecht eingestellter Diabetes Mellitus
- Maligne Erkrankungen
- Pulmonale Hypertonie
- nicht stabile oder unkontrolliertes Asthma bronchiale

COPD Grad III/IV bzw. C D nach GOLD

- Bekannte Höhenunverträglichkeit
- Akute broncho-pulmonale Infektion
- Geschäftsunfähiger Patient, der nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie zu verstehen.

3.3 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienen Probanden mit Metabolischem Syndrom ohne Einfluss von Hypoxie, welche mit den Probanden unter Einfluss von höhenbedingter Hypoxie den Zeitraum der Studie zusammen verbringen. Ein Placebo-Effekt soll verhindert werden, indem man die Studie verblindet durchführt und somit für die Probanden nicht erkennbar sein wird, ob sie unter dem Einfluss von Höhenluft oder von angepasster „Talluft“ (ca. 520m ü.d.M.) sind.

4 Projektablauf

4.1 Projektdauer

Die Studie soll im Juni 2013 für insgesamt 2 Wochen stattfinden. Dabei werden Gruppen von ca. 11 Probanden (zur Hälfte Kontrollprobanden) pro Woche einen Hotelaufenthalt auf dem Stilfserjoch, Norditalien, absolvieren. Vor- und Nachuntersuchungen finden jeweils ungefähr 4 Wochen vor Studienbeginn und 4 Wochen danach statt.

Beginn des Projekts: 15. Juni 2013

4.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung aller Studienteilnehmer erfolgt per Zeitungsannonce. Somit kann eine Studienpopulation gewonnen werden, die dem Gros der deutschen Bevölkerung (Männer im Alter von 40-70) entspricht. Während einer Voruntersuchung vor Studienbeginn soll die Eignung der Patienten sichergestellt werden. Dabei wird auf die festgelegten Parameter der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und erste Tests als Ausgangswerte der Probanden (Blutabnahme, Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest) durchgeführt.

4.3 Genereller Ablauf der Studie

Der generelle Ablauf der Studie sowie die Untersuchungen an den Probanden ist der Übersicht (Abbildung 1) zu entnehmen. Voruntersuchungen 1 - 4 Wochen vorher sollen die Eignung, Testung und Vorbereitung der Probanden auf den Aufenthalt sicherstellen. Im Falle von auffälligen Befunden mit Notwendigkeit zu einer weiterführenden Diagnostik oder Therapie, erfolgt diese im Rahmen der üblichen Krankenversorgung unabhängig von der Studienteilnahme. Die Nachuntersuchung erfolgt genau 4 Wochen nach dem Höhengaufenthalt.

Verblindung der Probanden:

Durch Gabe von Sauerstoff ist es möglich, den durch den Höhengaufenthalt verminderten Sauerstoffpartialdruck auszugleichen. Damit kann prinzipiell trotz des Aufenthaltes in der Höhe eine Oxygenierung wie in Tallage erzeugt werden. Lediglich die Hypobarie ist nicht auszugleichen, aber vermutlich für die Effekte der Hypoxie nicht relevant. Damit die Verblindung vollständig ist, müssen alle Probanden während des Höhengaufenthaltes Sauerstoffbrillen tragen. Aus diesen Brillen kommt bei der Hälfte der Probanden Druckluft, bei der anderen Hälfte Sauerstoff (100%). Die Menge an Sauerstoff, die der jeweilige Proband benötigt um die Talsituation herzustellen, wird anhand von Sauerstoffsättigungswerten bestimmt (für den Probanden verblindet). Dabei soll die SaO₂ der Voruntersuchung erreicht werden. Zur Kontrolle erfolgen in den Nächten Langzeit-Pulsoxymetrien. Jeder Proband muss die Sauerstoffflaschen tagsüber mittragen, nachts besteht als Alternative die Möglichkeit eines Sauerstoffkonzentrators (bzw. eines Druckluftgenerators oder CPAP-Gerätes). Das System für die Tagesanwendung stellt die Fa. EMS zur Verfügung, das System ist kommerziell erhältlich und wird z. B. als Sauerstoffgerät für Fluggesellschaften verwendet.

Die Hälfte der Probanden, die nur Druckluft erhalten, wird ebenfalls über ihre Oxygenierung nicht informiert, allerdings erfolgen tägliche Kontrollen, um eine Verschlechterung der Werte frühzeitig zu erkennen. Allerdings ist das Stilsferjoch keine Extremumgebung, sondern als Urlaubsort bekannt und genutzt, eine medizinische Versorgung ist jederzeit über die übliche Rettungsdienststruktur in Italien gegeben.

4.4 Untersuchungen

(Voruntersuchung = V, Nachuntersuchung = N, Höhengaufenthalt = H)

Die Untersuchungen werden bei konstanter Raumtemperatur am nüchternen Patienten durchgeführt (18 - 24°C).

4.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung (V, N)

Erhebung eines ausführlichen anamnestischen und klinischen Status,
Dokumentation aktueller Beschwerden, wesentlicher internistischer Vor-
bzw. Begleiterkrankungen, des kardiovaskulären Risikoprofils sowie der
Medikamenteneinnahme (v.a. siehe Ausschlusskriterien).

4.4.2 Anthropometrie (V, H, N)

Größe (V), Gewicht (V, H Tag 2 – 7, N), Body-Mass-Index (V, H Tag 2 – 7, N), Bauchumfang
(V, H Tag 2 + 7, N), Körperfettmessung mittels Bioimpedanz und Fettzange (V, N).

4.4.3 Ruhe-EKG (V) (kann auch mitgebracht werden über Hausarzt)

Aufzeichnung einer Standard 12 Kanal-EKG Messung in liegender Position
über eine Dauer von 10s und einem Rhythmusstreifen über 60s bei
Papiergeschwindigkeiten von 50 bzw. 10mm/s.

4.4.4 Blutabnahme (V, N, H Tag 1, 2, 7)

12 Stunden Nahrungskarenz (außer H Tag 1), Bestimmung von Gesamtcholesterin,
HDL-C, LDL-C, Triglyceride, Glucose, HbA1c, C-reaktives Protein, Leber-
und Nierenwerte. Ghrelin, Leptin, Insulin, usw.

4.4.5 Spiro- /Ergometrie (V, N)

Bestimmung des Leistungsstands der Probanden mit Beginn bei 50 Watt und Steigerung um 3 Watt alle 12 sec.

4.4.6 Grundumsatzmessung (V, N):

am nüchternen und ruhenden Patienten Messung von VCO₂ und VO₂ über die Dauer von 10 min

4.4.7 6-min-Gehtest (V, H Tag 1+7, N)

Zurücklegen der maximalen möglichen Strecke innerhalb von 6 Minuten. Rundkurs wird durch Studienleitung festgelegt. Mit Messung von Puls, RR, SaO₂%, ggf. BGA.

4.4.8 Depression Scale (V, N), Acute Mountain Sickness Score (LLS),

Stimmungskontrolle der Probanden mittels Hamilton Rating Scale for Depression

vor und nach dem Höhengaufenthalt. VAS

4.4.9 Langzeit – Blutdruckmessung(V, N, falls möglich auch H 1 + 7)

24 h-Langzeit-Blutdruck-Messung auch bereits voraufgezeichnet vom zuständigen Hausarzt, auch möglich für Nachuntersuchung

4.4.10 Blutgasanalyse (V, H 2, 6, N)

Am arterialisierten Ohrläppchen, Fa. Alere, EPOC-Gerät

4.4.11 Schrittzähler (V, H 1- 7, N)

Ein Pedometer bzw. Schrittzähler soll die tägliche Laufleistung der Probanden festgehalten werden. Damit kann ein guter Vergleich aller Probanden geschaffen werden.

4.4.12 Ruhe-Blutdruckmessung (V, H Tag 1- 7, N)

Standardmethode am sitzenden Patienten, immer gleicher Arm, ruhender Patient

5 Biometrische Planung und Auswertung

5.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine kontrolliert randomisierte doppelblinde Studie.

5.2 Fallzahlkalkulation

- N= 20 (10 pro Gruppe)
- Parallelgruppendedesign mit zwei unverbundenen Gruppen
- Alphaniveau (zweiseitig): 5%
- Power: 80%
- Erwartete Änderung des diastolischen Blutdrucks in der Verumgruppe (Mittelwert +/- Standardabweichung: -3,3 +/- 2,7 mmHg)
- Erwartete Änderung des diastolischen Blutdrucks in der Kontrollgruppe (0,0 +/- 2,7 mmHg)

Mit PS Power and Sample Size (Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program', Controlled Clinical Trials 1990; 11:116-28) und 20 Patienten pro Gruppe sollte eine Power von 77,8% zu erzielen sein.

5.3 Auswertungsmethoden

Das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Dr. med. Alexander Crispin, MPH (postgrad.)) prüft und berät in allen Fragen hinsichtlich der geplanten statistischen Analysen.

6 Studiendokumentation und Archivierung

6.1 Dokumentation der Studiendaten

6.1.1 Datenbank

Der verantwortliche Prüfarzt, ein vom ihm benannter Vertreter oder beauftragte Person tragen alle während der Studie erhobenen Daten der Teilnehmer in eine studienspezifische zugriffsgeschützte Datenbank ein. Die

Datenbank wird eigens für die Studie erstellt.

6.1.2 Patientenidentifikationsliste

Der Prüfarzt führt eine Patientenidentifikationsliste, die eine eindeutige

Zuordnung von Patientenname zu Patientennummer, Patienteninitialen,

Geburtsdatum, Geschlecht, sowie dem Einschluss in die Studie möglich macht.

6.2 Archivierung

Die gesamte Studiendokumentation wird nach Beendigung der Studie unter Berücksichtigung lokaler Gesetzgebung am Lehrstuhl für Pneumologie, Medizinischer Klinik, Innenstadt Klinikum der Ludwig-Maximilians- Universität archiviert.

7 Ethische und rechtliche Grundlagen

7.1 Aufklärung und Einwilligung des Probanden

Vor einer Aufnahme in die Studie wird jeder Studienteilnehmer informiert, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass er jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass ihm dadurch ein Nachteil erwächst aus der Studie ausscheiden kann. Die Einwilligung des Studienteilnehmers muss schriftlich vor dem Studienbeginn erfolgen. Durch seine Unterschrift erklärt der Studienteilnehmer seine freiwillige Teilnahme und Absicht, den Erfordernissen der Studie und den Anweisungen des Prüfarzts sowie vom ihm befugten Personen Folge zu leisten. Zudem gibt der Studienteilnehmer mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung sein Einverständnis, dass seine während der Studie aufgezeichneten Krankheitsdaten zum Zwecke der Studienausswertung ausgewertet werden.

7.2 Vorzeitiger Studienabbruch durch den Probanden

Der Studienteilnehmer hat das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass ihm dadurch ein Nachteil erwächst bzw. Folgen entstehen, die Zusage zur Teilnahme zurückzuziehen und die Studie abzuberechnen.

7.3 Risiko-Nutzen-Analyse

Die durchgeführten Studieninhalte entsprechen medizinischen Routineuntersuchungen, so dass keine besonderen Risiken zu erwarten sind. Alle Untersuchungen, inklusive aller venösen Blutabnahmen erfolgen durch medizinisches Personal. Eine ärztliche Aufsicht wird bei allen invasiven Untersuchungen (z.B. Blutabnahmen) dabei sein. Aus den Ergebnissen der Studie ist ein erheblicher wissenschaftlicher Nutzen zu erwarten. So können durch die Ergebnisse möglicherweise Aufschlüsse über die Bedeutung von Hypoxie in der Behandlung des weit verbreiteten Metabolischen Syndroms gewonnen werden und somit in

Abhängigkeit von den Ergebnissen ein wichtiger Beitrag zur Therapieentscheidung bei diesem Krankheitsbild geleistet werden. Die Gefahren durch einen Höhengaufenthalt wie AMS (acute mountain sickness), HAPE (high altitude pulmonary edema) und HACE (high altitude cerebral edema) treten prozentual sehr selten ab Höhen von 2500-3000m.ü.M. auf. Ein geplanter Aufstieg in die Hypoxie senkt das Risiko höhenbedingte Symptome zu bekommen. Während der Studie kann zu jeder Zeit Sauerstoff gegeben werden, sodass eine zügige Therapie bzw. Prävention möglich ist. Des Weiteren ist der Aufenthaltsort ein üblicher Urlaubsort ohne bekannte höhere Risiken und kann jederzeit per Talfahrt mit Auto oder auch Rettungsdienst verlassen

werden.

Der Nutzen der Studie für die Probanden ist klar erkennbar: jeder Teilnehmer bekommt eine ausführliche Einweisung sowie ein Informationsblatt über die Höhengauglichkeit und Veränderungen während der Studie und über ein mögliches Krankheitsrisiko. Des Weiteren geht die Studienleitung von einer Besserung der zu messenden Parameter aus, sodass das Befinden der Probanden sich steigern wird. Vor allem steht der langfristige Nutzen des Aufenthaltes in hypobarer Hypoxie für die Probanden bei dieser Studie im Vordergrund. Alle Probanden profitieren von einem kostenfreien Bergaufenthalt mit der Möglichkeit ihre gesundheitliche Situation zu verbessern.

7.4 Unerwünschte Ereignisse und Abbruch der Studie

Das Eintreten unerwünschter Ereignisse wird in jedem Fall sorgfältig dokumentiert und der Ethikkommission mitgeteilt.

7.5 Datenschutz und Schweigepflicht

Die im Verlauf der Studie gewonnenen Daten werden auf elektronische Datenträger gespeichert und streng vertraulich behandelt. Zum Schutz der Daten sind organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine Weitergabe an unbefugte Dritte verhindern. Die Auswertung der Daten erfolgt ausschließlich durch den Studienleiter und durch von ihm beauftragte Mitarbeiter. Ohne Genehmigung dürfen die Studiendaten nicht anderweitig verwendet oder weitergegeben werden.

7.6 Ethikkommission

Vor Beginn der Studie werden der Ethikkommission alle relevanten Informationen und Daten der geplanten Studie zur Verfügung und Begutachtung gestellt. Eventuelle Empfehlungen und Hinweise der Ethikkommission werden gegebenenfalls in das Protokoll eingearbeitet.

8 Finanzielle Vereinbarungen

Eine Finanzierung der Studie erfolgt durch die Studienleitung.

Eine gesonderte Finanzierung des Prüfarztes erfolgt nicht.

Eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Studienteilnehmer ist nicht vorgesehen.

Während des Studienaufenthalts am Stilfserjoch wird den Probanden Unterkunft und Vollverpflegung kostenfrei zur Verfügung gestellt.

9 Versicherung

Für die Studie ist keine Probandenversicherung notwendig, da die Beobachtung in einem allgemein zugänglichen Gebiet ohne besondere Gefahren, auch nicht durch die durchgeführten Untersuchungen gemacht wird. Es werden nur etablierte Untersuchungsverfahren eingesetzt.

10 Beteiligte Kliniken und Institute

Pneumologie, Medizinischer Klinik, Innenstadt

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität

Prof. Rainald Fischer

Dr. Milena Robinzonov

Ziemsenstrasse 1

80336 München

Tel.: 0049 (0)89 5160 7535

Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Marchioninistr. 15,
81377 München

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann, Telefon: +49 (0)89 / 7095-4490, Telefax: +49 (0)89 / 7095-7491

D. Beispiel eines Messtages auf dem Stilfserjoch, Norditalien

Wenn auf dem Stilfserjoch um 8 Uhr morgens die kleinen Verkaufsstände und Souvenirläden gerade ihre Markisen aufgerollt und die Türen öffneten, um die vielen Touristen der beeindruckenden Passstraße zu begrüßen, dann begann auch einer der 14 Mess-Tage unserer Studie. Martin Karasz (Mitdotorand) und ich klopfen bei jedem Proband an der Hotelzimmertüre, um direkt nach dem Aufwachen unsere ersten Messungen durchzuführen. Dabei ging es vor allem um Blutdruck, Herzfrequenz und Pulsoxymetrie (Sauerstoffsättigung). Dann wurde, nach erstem Stuhlgang, das Gewicht auf dem Zimmer gemessen. Immer in gleicher Position, mit ähnlicher Kleidung und mit gleicher Waage. Daraufhin begab sich jeder Proband in unser eigens eingerichtetes Messzimmer, ein Hotelzimmer umfunktioniert für all unsere Messvorgänge. Jetzt wurde entweder venöses Blut abgenommen (Tag 2 und 7) oder eine Blut-Gas-Analyse (BGA) mit arteriellem Blut aus dem Ohrläppchen durchgeführt. Gleichzeitig wurde der AMS-Score abgefragt, Symptome auf das Auftreten der Akuten Höhenkrankheit hin untersucht. Da die mobilen Sauerstoffflaschen für den Tag über nur ca. 12h lang Sauerstoff bzw. Druckluft abgeben können, wurden auch diese regelmäßig gecheckt (morgens, mittags, abends und zwischendurch bei gemeinsamen Aktivitäten). Des Weiteren wurden die Patienten angehalten, leere Flaschen von uns sofort auszutauschen, sodass keine „Leerzeit“ entsteht. Nach den Untersuchungen und Messungen am Morgen ging es zum gemeinsamen Frühstücksbuffet. Dabei haben wir Betreuer auch gleich das Programm für den Tag bekannt gegeben. Zeitpunkte für Tests ausgemacht, Verabredungen für Spaziergänge und kleine Wanderungen (<2h) organisiert. Während einer Tageshälfte wurde Programm angeboten, die andere stand zur freien Verfügung. Jeder konnte frei entscheiden, bei welchen Aktivitäten er teilnimmt oder auch nicht. Glücklicherweise sind bei fast allen gemeinsamen „Freizeitterminen“ alle zusammen mitgekommen. Zum Mittagessen trafen wir uns dann wieder alle zusammen. Meist gab es eine Suppe und Salatbuffet sowie eine Hauptspeise mit Nachtisch. Während Martin Karasz und ich leere Sauerstoffflaschen aus dem 1. Stock in das Kellergeschoss trugen und diese mit neuen vollen Flaschen austauschten, hatten die Probanden die Möglichkeit es sich auf ihren Zimmern oder, bei gutem Wetter, auf der großen Dachterrasse gemütlich zu machen. An mehreren Tagen haben wir am frühen Abend noch kleine informelle Informationsrunden angeboten, wo wir die Studie vorstellten, unsere Herangehensweise sowie unsere Zielvorstellung erläuterten. Das förderte die Compliance und gab den Probanden zudem die Möglichkeit in aller Ruhe auch andere für sie medizinisch relevante Fragen an uns oder die betreuende Ärztin zu stellen. Nach dem gemeinsamen Abendessen gab es für die Probanden die Möglichkeit sich Filme anzuschauen oder auch zusammen Spiele zu spielen. Alles immer mit der Nasenbrille durch welche Sauerstoff oder normale Druckluft bei jedem Atemzug kam. Gegen 22 Uhr wurden die letzten Abendmessungen

durchgeführt: Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und allgemeine Symptome und Befinden abgefragt. Danach konnte jeder wieder ins Bett gehen. Die Ladentüren und Postkartenstände von draußen waren zu diesem Zeitpunkt schon alle wieder weggeräumt. Bis zum nächsten Morgen. (Siehe auch **Anhang F. Mediale Öffentlichkeitsarbeit** / Links zum BR mit Reportagen vom Stilsferjoch)

F. Mediale Öffentlichkeitsarbeit

Aufgrund der großen Relevanz des Themas dieser Studie ist eine breite mediale Berichterstattung erfolgt. Dabei wurden Artikel in Printmedien, Internet sowie im Fernsehen veröffentlicht. Ein Ausschnitt davon ist auf den folgenden Bildern sowie in den hinter den Links vernetzten Berichten nachzulesen und zu sehen. Dabei wurde die Studie durch den Bayerischen Rundfunk (BR), Abteilung Gesundheit, begleitet. Von der Vor- und Nachuntersuchung sowie dem Aufenthalt auf dem Stifserjoch sind dadurch jeweils kurze Reportagen entstanden.

Reportagen BR:

Voruntersuchung:

<http://www.br.de/fernsehen/bayerisches-fernsehen/sendungen/gesundheit/themenuebersicht/ernaehrung/abnehmen-Stifser-joch-hoehenluft-universitaet-muenchen100.html>

Studienaufenthalt Stifserjoch:

<http://www.br.de/fernsehen/bayerisches-fernsehen/sendungen/gesundheit/themenuebersicht/medizin/hoehenluft-stifser-joch-abnehmen-diaet100.html>

Nachuntersuchung und Ergebnisse:

<http://www.br.de/fernsehen/bayerisches-fernsehen/sendungen/gesundheit/themenuebersicht/medizin/studie-hoehenluft-abnehmen-lmu-muenchen100.html>

Weitere Quellen Internet:

<http://www.tz-online.de/service/gesundheit/allgemein/bergluft-macht-schlank-einer-woche-2934038.html>

<http://www.keinfastfood.de/laesst-bergluft-pfunde-purzeln/>

http://www.t-online.de/lifestyle/abnehmen/id_65674846/abnehmen-studie-in-den-bergen-kann-man-ganz-ohne-sport-abnehmen-.html

Ggfs. sind die o.g. Links nach einem bestimmten Zeitraum nicht mehr zugänglich.

G. Beteiligte Firmen

24h Blutdruck Messgeräte:

Custo Diagnostics GmbH

Leibnizstraße

85521 Ottobrunn

Sauerstoffflaschen:

Firma NRI Medizintechnik GmbH

Eversbuschstraße 194

80999 München

Rucksäcke für O2-Flaschen:

Firma Wenoll

EMS GmbH Emergency Medical Systems

Im Gewerbegebiet 5

91093 Heßdorf

Deutschland

H. Kongressteilnahmen & Preise

Vortrag: Bexmed Jahreskongress, Garmisch-Partenkirchen, 2016

Vortrag: World Congress on High Altitude Medicine and Physiology & Mountain Emergency Medicine, Bozen, Mai 2014

Paper-Präsentation: ERS (European Respiratory Society) Congress, München, September 2014

Abstract: Journal of High Altitude and Biology (Impact Faktor: 1.275)

Abstract: European Respiratory Journal (Impact Faktor: 7.636)

Forschungspreis für Höhen- und Expeditionsmedizin 2013, Bexmed (Deutsche Gesellschaft für Berg- und Expeditionsmedizin)

Danksagung

Schließlich möchte ich eine der letzten Seiten dieser Dissertation nutzen, um mich bei allen zu bedanken, die mich bei der Durchführung und Erstellung dieser vorliegenden Arbeit in vielerlei Hinsicht unterstützt haben. Zusammen mit meinem Doktorvater Prof. Rainald Fischer habe ich von der Themenfindung bis hin zur Ausarbeitung des Protokolls, dem Ethikantrag, der Organisation und der Durchführung der Studie, an diesem spannenden und erfolgreichen Projekt zusammengearbeitet. Dabei möchte ich mich für die Unterstützung bei ihm bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank auch Herrn Professor Huber, Frau Dr. Milena Robinzonov, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, Dr. Katharina Kilgert (Klinikum Memmingen) sowie Dr. Nikolay Robinzonov für die gute Zusammenarbeit in der statistischen Auswertung. Unzählige Stunden vor, während und nach der Studie habe ich zusammen mit meinem Kollegen Martin Karasz verbracht – eine sehr gute und freundschaftliche Zusammenarbeit entstand. Ich danke dem Team vom Hotel Genziana am Stilfserjoch, Norditalien, allen Medizinisch-technischen Assistentinnen aus der Abteilung für Lungenfunktion für ihr unermüdliches Engagement und dem Labor der Pneumologie für die zusätzliche Auswertung der Hormone. Für die gute Zusammenarbeit mit Florian Heinhold vom Bayrischen Rundfunk möchte ich auch danken. Zu guter Letzt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Freundin, die mir immer und bei allen Fragen, Anliegen und Korrekturen zur Seite standen. Eine interessierte und hilfsbereite Familie kann nichts ersetzen.

Eidesstattliche Versicherung

Buchzik, Andreas Beatus

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

HAMSTR

HYPOXIA AS METABOLIC SYNDROME TREATMENT

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20.04.2019

Andreas Beatus Buchzik